

Université de Montréal

Évolution à long terme de 142 patients atteints d'un premier épisode de schizophrénie

Par Lori Baltazar

Département de médecine, programme sciences biomédicales

Faculté de médecine

Mémoire présenté

en vue de l'obtention du grade de Maîtrise

en Sciences biomédicales

Option sciences psychiatriques

Août 2018

© Lori Baltazar, 2018

Résumé

La schizophrénie est un trouble mental grave. Le pronostic est difficile à prédire, car il existe peu d'études sur l'évolution à long terme. Ce projet de maîtrise a deux objectifs principaux :

- (i) D'une part, décrire l'évolution des patients avec un premier épisode de schizophrénie, grâce à des études de suivi longitudinal de ≥ 10 ans.
- (ii) D'autre part, présenter les principales issues cliniques et fonctionnelles de 142 patients avec premier épisode de schizophrénie, et ce pendant une période de 27 à 31 ans.

Méthodologie :

- (i) L'auteure effectue une revue systématique de la littérature, présentant les articles avec un échantillon comprenant uniquement des patients avec schizophrénie et un suivi longitudinal de 10 ans et plus.
- (ii) L'auteure évalue les variables cliniques et fonctionnelles de 142 patients de façon rétrospective, par le biais des dossiers médicaux, ainsi que par les bases de données administratives.

Résultats :

- (i) Selon la littérature, après un suivi de 10 ans et plus, 39,5 à 51,0% des patients sont célibataires et 25,6 à 54,0% occupent un emploi. Le taux de suicide varie de 1,7 à 10,0%.
- (ii) Le nombre d'hospitalisations en psychiatrie diminue après les premiers 10 ans, avec plus 1/5 des patients ne nécessitant pas de réhospitalisation. Plus de la moitié des patients bénéficient de l'aide sociale à la fin de l'étude. 14 patients sont décédés par suicide, dont la moitié durant les premiers 10 ans de suivi.

Conclusion : La schizophrénie demeure un trouble mental aux conséquences graves, mais dont l'évolution est hétérogène.

Mots-clés : premier épisode schizophrénie, évolution long terme, pronostic, évolution fonctionnelle

Abstract

Schizophrenia is defined in the literature as a severe and persistent mental disorder. Its prognosis is difficult to predict, as there is a paucity of recent long-term studies on the evolution of schizophrenia. This masters has two objectives:

- (i) Describe the evolution of first episode schizophrenia patients by means of longitudinal studies with a follow-up of 10 years or more.
- (ii) Retrospectively describe the principal clinical and functional outcome measures of 142 first episode schizophrenia patients with a 27 to 31 year follow-up.

Methods:

- (i) The author conducted a systematic literature review, presenting articles with samples of first episode schizophrenia patients with a minimum follow-up of 10 years.
- (ii) The author retrospectively evaluated the clinical and functional variables of 142 patients, using hospital charts and governmental health databases.

Results:

- (i) According to the literature, after a 10 year or more follow-up, 39,5 to 51,0% of patients are single and 25,6 to 54,0% are employed. The rate of suicide varied from 1,7 to 10,0%.
- (ii) The number of hospitalizations in psychiatry decreased after the first 10 years, and 1/5 of patients did not require a re-hospitalization. More than half of patients received social assistance payments at study end. 14 patients died of suicide, half of which were during the first 10 years.

Conclusion: Schizophrenia is a mental disorder with severe consequences, but the evolution is heterogeneous.

Keywords: First episode schizophrenia, long term outcome, prognosis, functional outcome, course

Table des matières

Résumé.....	i
Abstract.....	ii
Table des matières.....	iii
Liste des tableaux.....	vi
Liste des figures	vii
Liste des sigles	viii
Liste des abréviations.....	ix
Remerciements.....	xi
1.0 Avant-propos.....	1
2.0 Définition du problème	3
2.1 Études présentées	3
2.1.2 Justification des études	4
2.2 Objectifs de recherche.....	5
3.0 Revue de la littérature	7
3.1 L'utilisation de registre pour le suivi des patients	7
3.2 Premier épisode de schizophrénie : genre et âge d'apparition.....	9
3.3 Suivi des patients avec schizophrénie.....	10
3.4 Le statut occupationnel	12
4.0 Évolution à long terme (10 ans et plus) après un premier épisode de schizophrénie : revue systématique de la littérature.	13
4.1 Introduction.....	13
4.1.1. Variables à l'étude	13
4.1.2 Les biais	14
4.1.3. Objectifs.....	16
4.2 Méthode	16

4.3 Méthodologie et caractéristiques des études longitudinales	22
4.4 Résultats.....	25
4.5 Discussion.....	26
4.5.1 Les biais	26
4.5.2. Les facteurs d’issues	28
4.5.3 Limitations	30
4.6 Conclusion	31
5.0 Méthodes de recherche	36
5.1 Sujet de recherche et revue de littérature.....	36
5.2 Évolution de 142 patients hospitalisés pour un premier épisode de schizophrénie	36
6.0 Long term course and outcome of first episode schizophrenia: A 27 to 31 year follow-up.	38
6.1 Introduction.....	38
6.2 Methods.....	39
6.2.1 Data collection	40
6.2.3 Variables	41
6.3 Ethics.....	42
6.4 Results.....	45
6.4.1. Baseline (T1) and Follow-up (T4) characteristics of patients	45
6.4.2 Psychosocial outcomes	47
6.4.2 Deaths and suicides.....	50
6.4.3 Hospitalizations.....	50
6.5 Discussion	51
6.6 Limitations	53
6.7 Conclusion	54
7.0 Discussion.....	59
7.1 Revue systématique de la littérature : biais et variables d’intérêts	59
7.2 Évolution de 142 patients avec premier épisode de schizophrénie.....	63
7.2.1 Collecte des données.....	63
7.2.2. Variables étudiés.....	64

8.0 Conclusion	67
Bibliographie.....	69

Liste des tableaux

Tableau I : Études longitudinales (10 ans et plus) sur l'évolution des patients avec un premier épisode de schizophrénie	20
Tableau I (suite): Études longitudinales (10 ans et plus) sur l'évolution des patients avec un premier épisode de schizophrénie.....	21
Table II: Number of subjects from each data source at T1 to T4	44
Table III: Demographic and clinical characteristics at baseline and 27-31 years follow-up....	46
Table IV: Status of public drug coverage by RAMQ in 2014	50

Liste des figures

Figure 1 : Arbre décisionnel pour la rétention des articles	18
Figure 2: Cumulated sources of information and number of subjects from each data source..	43
Figure 3: Occupational outcomes at different time points (n=142).....	48
Figure 4: Living arrangements at different time points (n=142)	49

Liste des sigles

ABC Schizophrenia Study : Age Beginning Course Schizophrenia Study
BJP : British Journal of Psychiatry
CAI : Commission à l'accès de l'information
CAPS: Catchment Area Specialized Psychiatric Services
CATIE : Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness
CPA : Canadian Psychiatric Association
CJP : Canadian Journal of Psychiatry
COPSE: Comité organisateur du programme des stages d'été de la faculté de médecine
DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DSP : Directeur des services professionnels et hospitaliers
DSQ : Dossier Santé Québec
EIS : Early Intervention Services
EMRALD : Electronic Medical Record Administrative Data Linked Database
FEP: First episode psychosis
FIPA : Fichier d'inscription des personnes assurées
HLHL : Hôpital Louis Hippolyte Lafontaine
ICD/CIM: International Statistical Classification of Disease and Related Health Problems
INSPQ : Institut National de Santé Publique du Québec
ISoS : International Study on Schizophrenia
ISQ : Institut de la Statistique du Québec
IUSMM : Institut Universitaire en Santé Mentale de Montréal
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PJA : Programme Jeunes Adultes
QOLS: The Quality of Life Scale
RAMQ : Régie de l'Assurance Maladie du Québec
SISMACQ : Système intégré de surveillance des maladies chroniques du Québec
WHO : World Health Organization

Liste des abréviations

Et al. : Et alia

Et coll. : Et collaborateurs

Etc. : Et cætera

E.g. : Exemple

ER : Emergency room

À ma fille, Lily, née le 20 février 2018. Je t'adore avec tout mon cœur.

À mon grand oncle, Nubar Baltazar.

Remerciements

Je voudrais remercier Dr Alain Lesage, Dr Luigi De Benedictis et Dre Amal Abdel Baki pour m'avoir guidée dans ce projet, ainsi que les membres du jury Dre Nicole Leduc et Dre Lila Amirali.

Je tends également à remercier Mme Mila Mansour, étudiante en médecine, pour son aide dans la collecte des données, ainsi que Mme Marie Désilets pour son appui au niveau de la revue de littérature.

1.0 Avant-propos

Depuis 25 ans déjà, des efforts importants sont déployés pour mettre sur pied des cliniques spécialisées dans le traitement des patients avec un premier épisode de schizophrénie, et ce à travers le monde. Le *Programme Jeunes Adultes* (PJA) était un programme innovateur qui a été créé dans les années 80. La clinique offrait des soins spécialisés aux jeunes patients à l'*Institut Universitaire en Santé Mentale de Montréal* (IUSMM). C'est pendant cette période que Nicole et coll. (1992) ont identifié une cohorte de 142 patients hospitalisés pour un premier épisode de schizophrénie, entre 1983 et 1987. Ceci a mené à une première publication, qui a paru dans le *British Journal of Psychiatry* (BJP). Nicole et coll. (1992) rapportent une incidence plus élevée ainsi qu'une forme plus sévère de la schizophrénie chez les hommes.

Abdel-Baki et coll. (2011) ont suivi la même cohorte de patients pendant une période de 10 à 16 ans. Les facteurs prédicteurs d'un meilleur pronostic chez les patients de cette cohorte étaient les suivants :

- Âge tardif d'admission
- Meilleur fonctionnement prémorbide (vivre de façon autonome)
- Sexe féminin

L'auteure de ce mémoire s'est intéressée à l'évolution de ces 142 patients sur une période 27 à 31 ans (jusqu'en 2014). Un article à ce sujet est présenté dans ce mémoire (Section 6). Il s'agit d'une des rares études qui présente le pronostic des patients plus de 25 ans après le premier épisode. L'auteure a personnellement contacté la *Commission d'Accès à l'Information* (CAI) et leur a présenté l'étude en question, afin d'obtenir l'autorisation de consulter les bases de données administratives gouvernementales du Québec. La consultation de ces bases de données est essentielle pour le suivi des patients, car une proportion importante n'est plus suivie à l'IUSMM. Qui plus est, cette étude permet de décrire des variables qui n'étaient pas disponibles lors du suivi précédent (Abdel-Baki et coll. 2011), dont l'information sur la

prestation d'aide sociale (disponible via le statut de couverture à l'assurance publique de médicaments).

Depuis le début de mon cheminement, je rencontre mes co-directeurs de recherche, Dr Alain Lesage et Dr. Luigi De Benedictis, à raison d'un samedi par mois, pour discuter de l'avancement du projet. La rédaction de ce projet de mémoire s'est échelonnée sur les trois dernières années.

2.0 Définition du problème

La schizophrénie est un diagnostic psychiatrique qui porte un stigma important. Cette pathologie est souvent décrite comme étant un trouble mental « sévère et persistant ». Toutefois, la présentation clinique de la schizophrénie est très hétérogène d'une personne à l'autre (Hafner et coll. 1997; Abdel-Baki et coll. 2011). Qui plus est, le pronostic à long terme est souvent difficile à prédire, car il existe très peu d'études récentes sur l'évolution de la schizophrénie à long terme (Abdel-Baki et coll. 2011).

Selon *l'Institut National de Santé Publique du Québec* (INSPQ), la prévalence de la schizophrénie est de 1% de la population (INSPQ. 2012). Elle tend à être plus élevée dans les milieux urbains (Krabbendam & Van Os. 2005). Un patient sur douze qui est hospitalisé au Canada présente un diagnostic de schizophrénie (Canada's Public Policy Forum. 2014). Les coûts directs et indirects de la schizophrénie s'élèvent à environ 7 milliards de dollars par année au Canada (Goeree et coll. 2005). L'espérance de vie de ces patients est écourtée, en moyenne, de 10 à 20 ans (INSPQ. 2012) (Nordentoft et coll. 2013). Chez les patients de 65 ans et plus, l'hospitalisation est la plupart du temps en lien avec une comorbidité physique et non une décompensation de la pathologie psychiatrique (Agence de la santé publique du Canada. 1999).

Il y a peu d'études à travers le monde qui évaluent le pronostic de la schizophrénie 20 ans après le diagnostic du premier épisode (Abdel-Baki et coll. 2011). Ces études sont d'une grande importance, puisqu'elles permettent au clinicien de mieux pouvoir définir les conséquences à long terme de ce trouble.

2.1 Études présentées

Ce projet de maîtrise tente d'élucider l'évolution à long terme des patients atteints d'un premier épisode de schizophrénie. Une revue systématique de littérature visant à décrire l'évolution des patients atteints de ce trouble sera présentée, ainsi qu'un article sur le suivi longitudinal rétrospectif de 142 patients hospitalisés pour un premier épisode de schizophrénie

entre 1983 1987 à l'IUSMM (anciennement l'Hôpital Louis Hippolyte Lafontaine ou HLHL). Cette cohorte fut identifiée initialement en 1992 (Nicole et coll. 1992). Il s'agit d'une poursuite de l'étude menée par Abdel Baki et coll. (2011) sur la même cohorte de patients. L'article se penche sur l'évolution clinique et fonctionnelle à court (5 ans), moyen (10 à 16 ans) et à long terme (27 à 31 ans). Cette étude figure parmi les rares qui présentent un suivi de plus de 25 ans.

2.1.2 Justification des études

En 1896, Emil Kraepelin attribue à la schizophrénie, qu'il nomme « démence précoce » une conception morbide, avec une détérioration inévitable au niveau symptomatologique et fonctionnelle. Il y a 100 ans, à l'époque de Bleuler, « *on avait remarqué que 20 à 25% des personnes atteintes de schizophrénie évoluaient vers une adaptation sociale convenable sans rechute* » p.369 (Lalonde et Pinard 2016). La littérature récente partage davantage l'optimisme de Bleuler. Selon une revue de Van Os et coll. (2009), publié dans *Le Lancet*, presque la moitié des patients avec un premier épisode de schizophrénie suivis pendant plus d'un an présente un pronostic bon ou adéquat. Selon une étude britannique, 20 à 60% des patients avec schizophrénie évoluent vers une rémission des symptômes (Yeomans et coll. 2010). Cependant, les auteurs se basent sur des études avec un suivi longitudinal de 5 ans ou moins. D'autres études présentent une vision plus pessimiste. Une étude transversale multinationale suivant plus de 1400 patients démontre que plus de deux tiers des patients suivis en clinique externe de psychiatrie avaient des symptômes légers à modérés, ainsi que des difficultés dans le fonctionnement social et au quotidien (Nordstroem et coll. 2017). Valencia et coll. (2015) publie une étude transversale sur une cohorte de 168 patients avec schizophrénie suivis en psychiatrie et recevant un traitement antipsychotique. Cette étude démontre que moins de 15% des patients atteignent une rémission fonctionnelle. Dans ces deux études transversales, on note un pronostic plutôt sombre. Cependant, il s'agit de patients suivis en milieu spécialisé, avec des symptômes chroniques. Par conséquent, il s'agit d'un sous échantillon de patients présentant une forme plus grave de la maladie. Qui plus est, les études transversales ne permettent pas de suivre les patients dans le temps. Encore aujourd'hui, plusieurs psychiatres

partagent une vision fataliste de la schizophrénie, ce qui a une influence sur la psychoéducation faite au patient quant à la nature de sa maladie (Harding et coll.1994), ainsi que la attentes du psychiatre par rapport à la capacité du patient à se réhabiliter.

Afin de mieux comprendre le devenir des patients avec un premier épisode de schizophrénie, une revue de la littérature est nécessaire. Des études à très long terme sont rares mais primordiales, car le diagnostic de schizophrénie se pose habituellement au début de l'âge adulte. La revue systématique de la littérature présentée dans ce mémoire est singulière puisqu'elle commente que sur les récentes études dont la cohorte de patients est formée durant ou proche du premier épisode de psychose. Par conséquent, les patients étudiés ne sont pas tous des cas chroniques. Par ailleurs, les études couvrent au moins 10 ans de suivi, ce qui permet de mieux comprendre l'évolution à long terme de la maladie.

Les études avec plus de 25 ans de suivi chez les patients avec un premier épisode sont excessivement rares. L'auteure a pu identifié que deux études longitudinales avec un suivi aussi long (Newman et coll. 2012) (Rangaswamy 2010). L'étude longitudinale présentée dans ce mémoire permettra donc d'accroître nos connaissances sur l'évolution à très long terme de cette maladie (plus de 25 ans), chez une cohorte de patients hospitalisés pour la première fois en psychiatrie. Grâce à un suivi aussi long, plusieurs variables, dont le décès et l'utilisation de la clozapine, pourront être mieux examinés.

2.2 Objectifs de recherche

Ce projet de maitrise a deux objectifs principaux :

- (i) D'une part, de décrire l'évolution des patients avec un premier épisode de schizophrénie, grâce à des études de suivi longitudinal de 10 ans et plus (c.f. Section 4 qui présente une revue systématique à ce sujet).
- (ii) D'autre part, présenter les principales issues cliniques et fonctionnelles de 142 patients avec premier épisode de schizophrénie, et ce pendant une période de 27 à 31 ans (c.f. Section 6 qui présente un article à ce sujet).

La Section 3 de ce mémoire présentera une revue générale de la littérature. Par la suite, un article intitulé : « *Évolution à long terme (10 ans et plus) après un premier épisode de schizophrénie : revue systématique de la littérature* », sera présenté dans la Section 4. La Section 5 discute des méthodes de recherche. La Section 6 est l'article sur l'évolution de 142 patients hospitalisés en psychiatrie pour la première fois entre 1983 et 1987. La Section 7 présente une discussion des deux articles présentés. Finalement, la Section 8 est une conclusion générale de ce mémoire.

3.0 Revue de la littérature

3.1 L'utilisation de registre pour le suivi des patients

La rareté des études longitudinales sur cette population (Abdel Baki et coll. 2011) s'explique par la nécessité d'un registre pour suivre les patients de la cohorte pendant plusieurs années, ainsi que le financement continu que celui-ci requiert (Rangaswamy 2012).

Il existe plusieurs types de registres (Gliklich et coll. 2014). Un registre populationnel inclut tous les individus sur un territoire donné. Ce type de registre présente une validité externe excellente. Par contre, nous pouvons nous questionner sur la validité des diagnostics posés, surtout si ceux-ci n'ont pas été corroborés, ni posés dans le cadre d'un projet de recherche avec la rigueur que cela requiert. Un registre de cas inclut les individus d'une population, d'un territoire ou d'un service donné qui présentent un diagnostic précis. Ce registre peut être hospitalier, ambulatoire ou gouvernemental (e.g.: assurance maladie). Il peut ou non être représentatif de la population sous certaines conditions (e.g.: un registre hospitalier présente une représentativité raisonnable si l'hôpital dessert un territoire bien défini) (Nicole et coll. 1992).

Les bases de données administratives, telles que celle de la *Régie de l'Assurance Maladie du Québec* (RAMQ) peuvent agir comme registre populationnel pour la recherche, dans les cas où l'auteur constitue sa cohorte à partir du diagnostic inscrit dans la base de donnée (Vanasse et coll. 2012; Diallo et coll. 2017). Parallèlement, les bases de données peuvent également servir comme source de données pour les échantillons avec une représentativité raisonnable ou construits par convenance (Abdel-Baki et coll. 2011). Notre étude, qui porte sur 142 patients avec schizophrénie, utilise une cohorte avec une représentativité raisonnable, puisqu'on estime que 90% des habitants du territoire sont desservis par l'hôpital en question (Nicole et coll. 1992). Cependant, l'application des critères supplémentaires suite à l'analyse du dossier clinique peut réduire la représentativité tout en améliorant la spécificité voulue pour la recherche.

Le contenu d'un registre est variable, et inclut habituellement des renseignements démographiques et médicaux. Le consentement des patients n'est pas nécessaire pour avoir accès à l'information contenue dans un registre, à la différence d'une base de données conçue pour un projet de recherche (Gliklich et coll. 2014). Ceci facilite grandement l'utilisation des données pour des fins de recherche, même si le projet doit être approuvé par un comité d'éthique local et par la CAI. Ces registres doivent pouvoir fournir des données sur les variables qui influencent l'issue clinique et fonctionnelle des patients avec schizophrénie, soient : le sexe, l'âge, les statuts marital, occupationnel et résidentiel, le nombre d'hospitalisations, le taux de suicide, la prise de médication et la prise en charge par un professionnel de la santé mentale (Sartorius et coll. 1996).

La qualité des registres dépend de l'information qui est enregistrée. Au Québec, avec la venue du *Dossier Santé Québec* (DSQ), il serait maintenant possible d'enrichir les données disponibles dans les bases de données ministérielles. Un système similaire existe en Ontario, soit le *Electronic Medical Record Administrative data Linked Database* (EMRALD). Ce système permet d'accéder aux données des patients recevant des soins par des médecins de famille, soit la très grande majorité des patients avec un diagnostic de schizophrénie. Par conséquent, il est possible de dresser un portrait plus juste de leur fonctionnement social, de leurs besoins de santé, des traitements médicaux et de psychothérapie, et de la collaboration avec les services médicaux et psychiatriques spécialisés. Le EMRALD offre de l'information plus riche en terme de diagnostic lorsque comparés aux bases de données administratives (K et coll. 2014). En effet, les bases de données administratives contraignent le professionnel de la santé à utiliser un seul diagnostic par réclamation ou visite. L'utilisation de l'EMRALD et la DSQ serait donc à préconiser dans les recherches futures.

Les pays scandinaves sont reconnus pour la qualité de leurs registres populationnels. Chacun des 5 pays nordiques (Suède, Finlande, Danemark, Islande et Norvège) ont des registres nationaux, avec la possibilité de suivre chaque individu vivant sur son territoire. Par ailleurs, tous les citoyens ont un « numéro d'identification personnel » qui permet de faire le lien entre les différents registres dans le même pays. Puisque ces registres sont de nature

populationnelle, ils permettent de faire des études avec une puissance élevée, et d'étudier des maladies qui sont rares ou orphelines. Par conséquent, les études scandinaves utilisant des registres populationnels ont contribué grandement à la production de lignes directrices de très haute qualité (Karrholm. 2010), et présentent un potentiel extraordinaire pour l'étude de la schizophrénie.

La revue canadienne de psychiatrie a publié des nouvelles lignes directrices sur le traitement de la schizophrénie en 2017 (Remington et coll. 2017). Les auteurs se réfèrent, entre autres, à l'étude nationale finlandaise de Tiihonen et coll. (2011) qui utilise un registre populationnel. Cette étude décrit l'utilisation des antipsychotiques à longue action chez les patients avec un diagnostic de schizophrénie. Tiihonen et coll. (2011) démontre que les patients sous antipsychotique à longue action sont moins à risque de réhospitalisation que les patients sous médication orale. Ce constat est très intéressant pour les cliniciens qui traitent des patients souffrent d'une forme chronique de la schizophrénie.

3.2 Premier épisode de schizophrénie : genre et âge d'apparition.

La schizophrénie est souvent décrite comme un trouble « neurodéveloppemental », dont l'âge d'apparition atteint son paroxysme entre 20 à 35 ans (Hafner et coll. 2000). La maladie se manifeste donc durant une période critique où l'individu consolide son identité au niveau social et vocationnel et acquiert son autonomie. Par le fait même, plusieurs cliniques pour les « premiers épisodes psychotiques » se dédient à ce groupe d'âge. Par contre, selon l'étude de Vanasse et coll. (2012) qui évalue l'incidence de la schizophrénie en utilisant une cohorte populationnelle du Québec, les patients âgés de 18 à 30 ans représentent moins de 35% des cas incidents de patients hospitalisés pour schizophrénie. La seule autre étude canadienne sur le suivi longitudinal des patients avec un premier épisode de schizophrénie rapporte un âge moyen d'apparition de 33,5 ans (Newman et coll. 2012). Ces études mettent en question la notion que la schizophrénie est un trouble qui se manifeste principalement chez les jeunes adultes. Selon la littérature, les premiers 5 ans suivant un premier épisode psychotique est une période critique pour le traitement (Lieberman et coll. 2001). Par conséquent, en imposant une limite d'âge pour la prise en charge par une clinique de premier épisode, il se peut qu'on

empêche certains patients, surtout des femmes, à recevoir des services spécialisés. En effet, les femmes sont diagnostiquées plus tardivement que les hommes (Hafner et coll. 1997).

Les guides de pratique divergent quant à l'âge d'inclusion dans les programmes; certains préfèrent donner des soins à des groupes de jeunes plus homogènes alors que d'autres sont plus inclusifs. Au Canada, ces différences sont notables. Selon Nolin et coll. (2016) : « *differences are observed among programs in admission and discharge criteria, services for patients at ultra high risk for psychosis, patient to clinician ratios, accessibility of services and existence of specific inpatient units* » p.186. Toutefois, ces cliniques, en offrant un suivi plus intensif combinant des interventions individuelles et de groupe, et intégrant du support à l'emploi et aux études, ont un objectif commun : améliorer le devenir de ces individus.

3.3 Suivi des patients avec schizophrénie

Le suivi des patients avec schizophrénie est complexe, nécessitant un point fixe de responsabilité par une équipe spécialisée. Cette complexité s'explique, en partie, par le fait que les patients présentent souvent d'autres comorbidités qui doivent être prise en charge de façon parallèle (INSPQ. 2012). L'une des comorbidités les plus fréquentes est le trouble de l'utilisation de substances (Volkow. 2009). Certaines substances peuvent aggraver les symptômes psychiatriques, (e.g. : le cannabis) ce qui complique le traitement de ceux-ci, alors que d'autres peuvent entraîner des conséquences médicales graves (e.g. : cirrhose du foie secondaire à l'alcool). Par surcroît, la schizophrénie s'accompagne d'un taux de suicide élevé, ainsi qu'une espérance de vie diminuée.

Selon une revue systématique de la littérature, le risque de suicide à vie pour un patient avec un diagnostic de schizophrénie est de 5 à 10%. Selon Hor et coll. (2010), la variabilité dans le taux de suicide est secondaire à de nombreux biais méthodologiques, soit le biais de détection et durée du suivi. En effet, certains suicides peuvent être classifiés de façon erronée comme étant des décès avec cause « non déterminée ». Par ailleurs, plus le suivi est long, plus il est possible de mesurer de façon exacte le taux de suicide.

L'espérance de vie des patients diagnostiqués avec un trouble de la lignée de la schizophrénie est de 66 ans pour les hommes et 74 ans pour les femmes (INSPQ. 2012). Les deux causes médicales de décès les plus fréquentes sont le cancer et les maladies cardiovasculaires (INSPQ. 2012). L'utilisation de registres pan-nationaux confirme la diminution de l'espérance de vie. Nordentoft et coll. (2013), à l'aide des registres de cas de la Finlande, du Danemark et de la Suède, concluent à une baisse de l'espérance de vie pour les patients souffrant de troubles mentaux graves de 15 ans chez les hommes et 20 ans chez la femmes.

Selon Lambert et coll. (2003) : « *schizophrenia has been described as a life shortening disease and physical comorbidity accounts for 60% of premature deaths not related to suicide* » p.S67. Plusieurs facteurs contribueraient à la diminution de l'espérance de vie. En effet, les maladies cardiovasculaires sont deux fois plus fréquentes chez les patients avec schizophrénie que dans la population générale. Les patients avec schizophrénie ont tendance à fumer plus, et par conséquent il y a une très grande prévalence de maladie pulmonaire obstructive chronique dans cette population. Les symptômes négatifs, dont la diminution de la motivation, mènent à un mode de vie sédentaire et à l'obésité. Dans l'étude *Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness* (CATIE), les hommes avaient 138% plus de chance d'avoir un syndrome métabolique que le groupe contrôle, et les femmes 251% (McEvoy et coll. 2005). La médication antipsychotique contribue également au développement du syndrome métabolique.

Il existe également des lacunes importantes au niveau de la prise en charge des comorbidités médicales des patients avec schizophrénie. Ceci peut être expliqué par des facteurs propres au patient, et ceux propres au professionnel de la santé (Lambert et coll. 2003) Par exemple, un patient avec une schizophrénie peut avoir de la difficulté à communiquer ses craintes et besoins à son médecin traitant, ou bien n'est tout simplement pas au courant de ses problèmes médicaux (anosognosie). Le professionnel de la santé, quant à lui, peut de façon erronée interpréter les plaintes physiques comme des symptômes somatiques. Ces barrières compliquent le suivi du patient avec schizophrénie et contribue à la diminution de l'espérance de vie.

Finalement, le traitement de la schizophrénie nécessite un suivi en réadaptation (Barbes-Morin et coll. 2006). En effet, un accompagnement soutenu pour aider le patient à acquérir les compétences pour trouver et garder un emploi est primordial pour le rétablissement. Selon plusieurs études, le simple fait de travailler est un facteur de bon pronostic (Marwaha et coll. 2004)

3.4 Le statut occupationnel

Selon l'étude ISOs, le pronostic des patients avec schizophrénie tend à être meilleur dans les pays en développement, et ce notamment lorsqu'il est question du fonctionnement social. Dans les pays développés, il est probable que les généreuses prestations d'invalidité offertes peuvent limiter la motivation et diminuer l'incitation de certains patients à trouver un emploi (Hopper et coll. 2000). Par ailleurs, une économie rurale et des communautés plus inclusives dans les pays en développement offrent plus d'opportunités d'emploi chez un individu présentant des déficits cognitifs liés à la schizophrénie (Hopper et coll. 2000). Selon Rosen (2006), il existe moins de stigmatisation dans les pays en développement. Il affirme : « *Indeed, psychiatrists working in developing countries have often noted the low level of stigma attached to mental disorder* » p.21. Ainsi, si les cadres d'échantillonnage demeurent représentatifs de la population du pays, on peut se questionner à savoir si l'écart entre les pays en développement et industrialisés se maintiendra dans cette ère de mondialisation.

Les atteintes cognitives sont un meilleur prédicteur du fonctionnement de l'individu avec schizophrénie que les symptômes positifs, et représentent une barrière importante à l'emploi (Green et coll. 1996). Il s'agit d'un défi important pour les cliniciens, car les déficits cognitifs en tant que tel peuvent affecter la capacité du patient à suivre son traitement (Higashi et coll. 2013). L'éventail des déficits rencontrés est assez large; et comprend la vitesse du traitement de l'information, la mémoire de travail et les fonctions exécutives (Bowie et coll. 2006). Par conséquent, certains emplois, requérant des compétences principalement manuelles, seraient moins limitant pour un patient avec un diagnostic de schizophrénie.

4.0 Évolution à long terme (10 ans et plus) après un premier épisode de schizophrénie : revue systématique de la littérature.

Co-auteurs : Baltazar, L. (MD) ; Lesage, A. (MD, MPhil, FRCPC) ; De Benedictis, L. (MD, MSc, FRCPC) ; Abdel-Baki, A. (MD, MSc, FRCPC) ; Lalonde, P. (MD, FRCPC).

4.1 Introduction

La schizophrénie est un trouble psychiatrique grave et persistant et sa prévalence est autour de 1%¹⁻². Un patient sur douze hospitalisé au Canada présente un diagnostic de schizophrénie³. Malgré le fardeau que représente ce trouble, le pronostic est difficile à prédire, car il existe peu d'études récentes sur l'évolution de la schizophrénie à long terme⁴.

4.1.1. Variables à l'étude

Les études longitudinales doivent pouvoir fournir des données sur les variables de l'évolution clinique et fonctionnelle⁵. Selon Lalonde et Pinard (2016) : « *il est impossible de prédire, au début de la maladie, quels patients connaîtront une évolution favorable, quoique certains facteurs soient associés à un bon ou mauvais pronostic* » p. 369⁶. Parmi ces facteurs, on note : l'âge du début de la maladie, le sexe, le fonctionnement prémorbide ainsi que l'adhésion à la médication.⁶⁻⁷ Le fonctionnement prémorbide peut être caractérisé par différents variables, dont le statut marital et occupationnel.

La *ISOS*, est une étude menée dans 16 pays à travers le monde, coordonnée par l'*Organisation Mondiale de la Santé* (OMS)⁵. La *ISOS* rapporte une évolution plus favorable chez les femmes, les patients mariés, ceux dont la maladie a débuté à un âge avancé ainsi que ceux vivant dans un pays en développement⁵. Le fait que les patients vivant dans un pays en développement

auraient un meilleur pronostic est à première vue contre intuitif. Ce que les études démontrent est qu'il semble avoir un certain effet culturel sur les symptômes et le dysfonctionnement associés à la schizophrénie. On note, par exemple, que les patients vivant dans ces pays sont plus intégrés socialement et ont davantage de flexibilité au niveau de l'emploi⁸.

Dans cette revue de la littérature nous avons choisis d'étudier les variables suivantes : l'âge, le genre, les statuts marital et occupationnel, la prise de médication antipsychotique, les hospitalisations en psychiatrie, le suivi en santé mentale ainsi que le décès par suicide. Nous avons retenus ces variables, car il s'agit de ceux rapportés dans les études à long terme, dont le International Study of Schizophrenia (ISOs)⁵. Ces variables sont également décrits par le psychiatre suisse Luc Ciompi (1980), dans son article intitulé «*Three Lectures on Schizophrenia : The Natural History of Schizophrenia in the Long Term*»⁷. Luc Ciompi est l'un des cofondateurs de l'*Enquête de Lausanne*, un projet de recherche sur l'évolution à long terme de plusieurs maladies psychiatriques. Ce projet a mené à une cinquantaine de publications⁷.

4.1.2 Les biais

Il en demeure que les résultats des différentes études ne sont pas facilement comparables en raison de divers biais dont: i) la définition des cas ; ii) la population cible et le cadre d'échantillonnage; iii) l'attrition; iv) les instruments de mesure des variables⁹.

Un biais au niveau de la définition des cas peut survenir lorsque les critères diagnostiques utilisés varient d'une étude à l'autre. En effet, plusieurs systèmes de classification existent en psychiatrie, et ces systèmes ont chacun de nombreuses versions. Par ailleurs, la définition des cas influence grandement la façon dont les cas sont sélectionnés¹⁰. Par exemple, certains auteurs procéderont à une révision de dossiers pour valider le diagnostic^{4;11} alors que d'autres se fient uniquement au diagnostic rapporté dans un registre populationnel ou de cas¹². La procédure de sélection dépend également de la population cible désirée ainsi que le cadre d'échantillonnage utilisé¹³. Par exemple, les auteurs peuvent inclure une limite d'âge pour les

participants. Le cadre d'échantillonnage choisi aura un impact sur la généralisabilité des résultats.

Plus les études de suivi longitudinal sont longues, plus grand est le risque de biais d'attrition par perte au suivi.⁴ Il est également possible qu'avec une attrition significative, la gravité de la symptomatologie et des limitations fonctionnelles soit surestimée. En effet, le patient qui ne consulte plus au centre hospitalier ou à la clinique ambulatoire où il est recruté pourrait présenter une symptomatologie et une atteinte fonctionnelle moins sévère que le patient qui poursuit son suivi. Une des façons de remédier aux pertes de suivi est d'utiliser un registre tel que fait dans plusieurs études^{12;14-17}.

Il existe plusieurs types de registre¹⁸. Un registre populationnel inclut tous les individus sur un territoire donné.¹⁸ Un registre de cas inclut les individus d'une population, d'un territoire ou d'un service donné qui présentent un diagnostic précis.¹⁸ Un registre de cas peut être hospitalier, ambulatoire ou gouvernemental (eg : assurance maladie). Il peut ou non être représentatif de la population. Par exemple, un registre hospitalier présente une représentativité raisonnable si l'hôpital dessert un territoire bien défini¹⁶. Le contenu d'un registre est variable, et inclut habituellement des renseignements démographiques et médicaux. Le consentement des patients n'est pas nécessaire pour avoir accès à l'information contenue dans un registre, à la différence d'une base de données conçue pour un projet de recherche¹⁸. Cependant, au Québec, l'autorisation de la Commission à l'accès de l'information (CAI) est nécessaire pour avoir accès aux données disponibles dans les bases de données administratives gouvernementales telles que celles de la Régie de l'Assurance Maladie du Québec (RAMQ).

Finalement, les études ne mesurent pas chacune des variables de la même façon, ce qui peut entraîner un biais dans la mesure des variables. Par exemple, la définition du travail, issue importante dans l'évaluation du pronostic, n'est pas la même d'une étude à une autre, pouvant inclure ou non un travail protégé ou être aux études.

4.1.3. Objectifs

Cette revue de littérature a pour objectif d'élucider le pronostic des patients avec un premier épisode de schizophrénie, grâce à des études de suivi de 10 ans et plus. La définition du pronostic peut varier d'une étude à l'autre. Selon Van Os et coll. (1997) : « *outcome of psychiatric illness is multidimensional and difficult to conceptualise in one summary outcome measure* » p.329s¹⁹. Malgré la difficulté à définir les issues de la schizophrénie, il existe deux concepts clé: le fonctionnement et la symptomatologie⁶. En terme de fonctionnement, les auteurs se fient à certains variables dont le statut marital, le statut occupationnel, le statut résidentiel (vivant de façon autonome ou avec de l'aide)⁵⁻⁷. L'évaluation de la symptomatologie inclut la prise ou non de la médication, le suivi par un professionnel en santé mentale ainsi que les hospitalisations en psychiatrie⁵⁻⁷. Ils s'agit des mêmes variables étudiés dans la ISoS, coordonnée par l'OMS⁵.

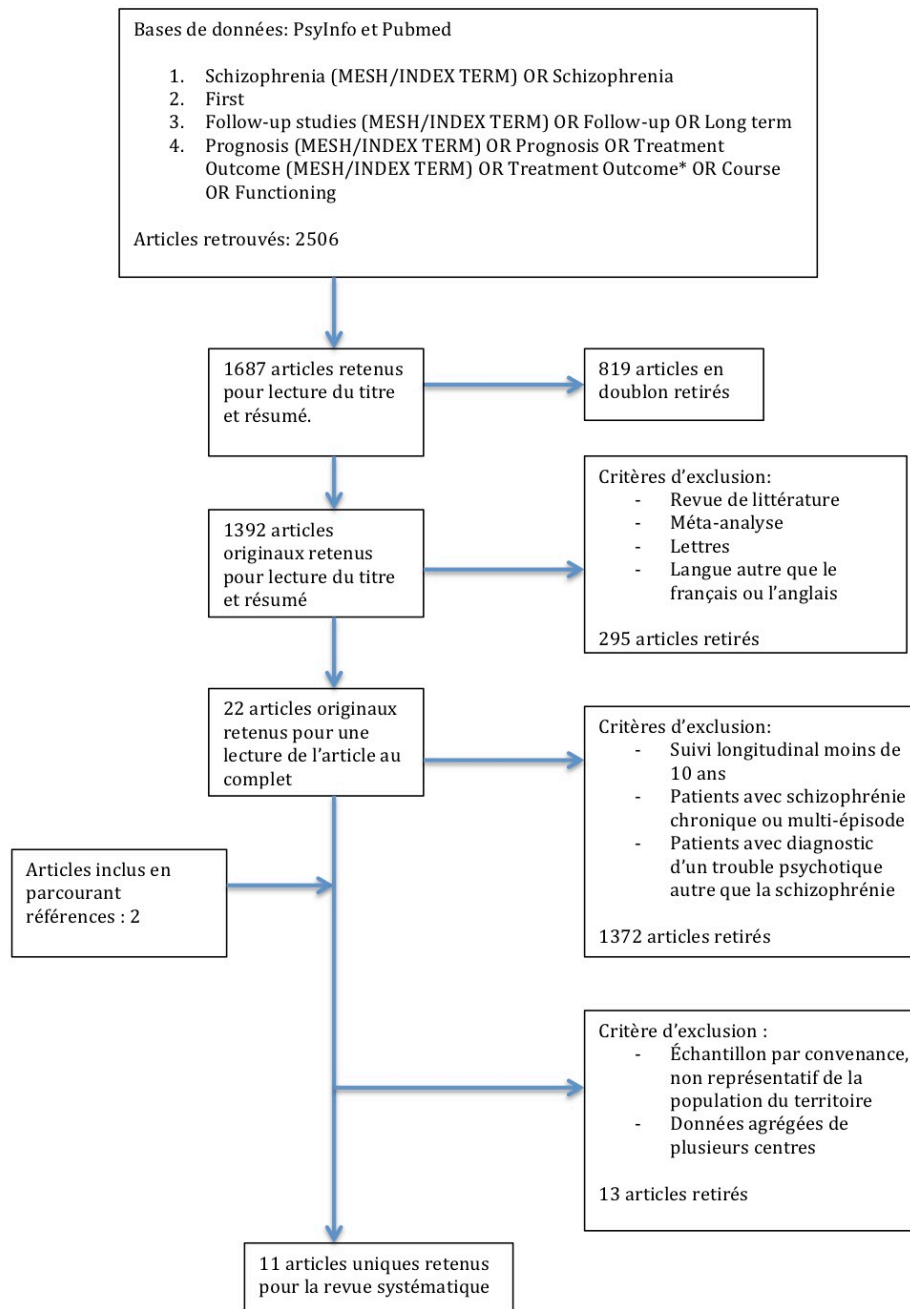
Abdel Baki et coll⁴ ont présenté les principales études (n = 10) de suivi longitudinal publiées jusqu'en 2000, par contre il ne s'agissait pas d'une revue systématique formelle⁴. Dans cette revue, nous allons porter une attention particulière aux différents biais qui pourraient nuire à la comparaison des issues. Nous décrivons le contexte de chaque étude de façon narrative afin de pouvoir mettre les résultats énoncés dans un contexte précis.

4.2 Méthode

L'auteure principale a effectué une revue de la littérature par l'interrogation des bases de données PubMed et PsycInfo avec les mots clés suivants : *schizophrenia, first, follow-up studies, follow-up, long term, prognosis, treatment outcome, course and functioning*. La revue systématique s'est fait avec l'aide de la bibliothécaire de l'IUSMM, Mme Marie Désilets, qui a assisté l'auteure dans le choix des mots clés et leur combinaison. L'interrogation des bases de données s'est déroulée en septembre 2015, donc tous les articles publiés avant cette date étaient disponibles. Une recherche manuelle des références citées dans les articles retenus a été entreprise dans un deuxième temps. Les critères d'inclusion des articles sont les suivants : un

échantillon ou un sous échantillon comprenant uniquement des patients avec un premier épisode de schizophrénie (cohorte d'incidence) et un suivi longitudinal de 10 ans et plus. Nous avons choisi de ne pas inclure les études débutant avec des patients ayant eu de multiples épisodes de décompensation, car ce genre d'études présentent un biais d'échantillonnage, sélectionnant d'emblée la minorité des patients présentant une mauvaise évolution et non la totalité des patients présentant un premier diagnostic de schizophrénie. Nous avons choisi d'exclure celles qui présentent les données agrégées de plusieurs centres de pays différents afin d'inclure que les articles relatant la méthode et le cadre d'échantillonnage précis du site. Finalement, nous avons décidé d'exclure les études avec un échantillon de convenance, sauf pour les études faisant parties du *ISoS* (en raison de la rigueur méthodologique).

Figure 1 : Arbre décisionnel pour la rétention des articles



La stratégie de recherche a généré 1687 articles, dont 1392 articles originaux en langue anglaise ou française (Figure A). L'auteure principale a parcouru les résumés de chaque article généré. 24 articles ont été sélectionnés pour une lecture plus approfondie. En appliquant les critères d'exclusion, un total de 11 articles furent retenus.

Deux articles présentent une mise à jour de leurs cohortes respectives²⁰⁻²¹. Les articles originaux apparaissent dans l'article de Abdel Baki et coll⁴, alors que cette revue présente les données plus récentes. Cinq des 11 articles sont des nouvelles études, non incluses dans l'article d'Abdel Baki et coll^{4;11;22-24}.

Quatre articles^{14-15; 25-26} sur les onze retenus sont les mêmes que présentés dans Abdel Baki et coll⁴. Les données présentées dans ces quatre articles ont été extraites de nouveau par l'auteure du mémoire et comparées à celles présentées par Abdel Baki et coll.⁴ Seulement deux données recueillies n'étaient pas identiques, ce qui représente un accord inter-juge tout à fait satisfaisant (Tableau 1).

Un article présenté dans Abdel Baki et coll.⁴ n'a pas été repris dans la présente revue, car il s'agit d'une étude écrite en langue allemande.

Tableau I : Études longitudinales (10 ans et plus) sur l'évolution des patients avec un premier épisode de schizophrénie

VARIABLE	1. Abdel Baki et al (2011)	2. Hafner et al (2013)	3. Helgason et al (1990)	4. Kobayashi et al (2004)	5. Kua et al (2003)	6. Kurihara et al (2011)
Pays	Canada (Quebec)	Allemagne	Islande	Japon	Singapore	Indonésie
Année	1983-1987	1987-1988	1966	1983-1988	1975	1990
Durée du suivi (années)	10 à 16	12	21-22	13	20	17
Nombre de patients	142	232	107	62	402	59
Perte au suivi (%)	2 à 33	43	0	9,7	31	27
Methodologie	Retrospective	Retrospective	Prospective	Retrospective	Prospective	Prospective
Type d'échantillon	Incidence	Incidence	Incidence	Incidence	Incidence	Incidence
Critère diagnostique	DSM III-R	CIM-9	CIM-8 et CIM-9	DSM-IV	CIM-9	DSM III
Cadre d'échantillonnage	Cas hospitalisés	Cas ambulatoires et hospitalisés	Cas ambulatoires et hospitaliers	Cas hospitaliers	Cas hospitaliers	Cas hospitaliers
Cueillette des données	Dossiers cliniques et registre populationnel	Registre de cas	Registre de cas	Dossiers cliniques et entrevue	Entrevue	Dossiers cliniques et entrevue
Homme (%)	71,1	46,6	50,0	53,2	60,7	
Age (moyenne et écart type)	28,1 (10,3)	30,3	33,5		23,3 (5,9)	26,7 (7,8)
Célibataire (%)						
* Admission	78,8	71,0	52,3	71,0	80,0	41,0
* Fin		46,7	51,0			39,5
Occupant un emploi (%)						
* Admission	20,1	30,8			49,5	
* Fin	25,6	40,9	32,0		46,8	
Vivant seul (%)						
*Admission	22,2	28,0				0,0
*Fin	28,2	18,7				
Hospitalisé en fin de suivi (%)	9,0		<20			
Seulement une hospitalisation (%)	26,8					
Suicide (%)	7,0	9,5	10,0		9,7	1,7
Prenant médication à la fin du suivi (%)	90,4					14,0
Vivant et suivi en santé mentale (%)				70,0	51,8	

Tableau I (suite): Études longitudinales (10 ans et plus) sur l'évolution des patients avec un premier épisode de schizophrénie

	7. Lee et al (1998)	8. Mason et al (1995)	9. Newman et al (2012)	10. Rangaswamy (2012)	11. Wiersma et al (1998)
VARIABLE					
Pays	Chine	Angleterre	Canada (Alberta)	Inde	Pays Bas
Année	1977-1978	1978	1963	1981-1982	1978
Durée du suivi (années)	15	13	34	25	15
Nombre de patients	100	67	137	90	82
Perte au suivi (%)	19	6	6,6	20	7,3
Methodologie	Retrospective	Prospective	Retrospective	Prospective	Prospective
Type d'échantillon	Cas choisi au hasard à partir d'une cohorte d'incidence	Incidence	Incidence	Incidence	Incidence
Critère diagnostique	CIM-9	CIM-9	DSM II CIM-8	CIM-9	CIM-9 et DSM-III-R
Cadre d'échantillonnage	Cas hospitaliers	Cas ambulatoires et hospitaliers	Cas hospitaliers	Cas ambulatoires	Cas ambulatoires et hospitaliers
Cueillette des données	Entrevue	Dossiers cliniques et registre populationnel	Dossiers cliniques et entrevue	Dossiers cliniques et entrevue	Dossiers cliniques et entrevues
Homme (%)	51,0	67,0	53,1	51,1	50,0
Age (moyenne et écart-type)		29,0	33,4	24,6	25,0
Célibataire (%)					
* Admission			51,1	60,0	63,0
* Fin					
Occupant un emploi (%)					
* Admission		47,0			37,0
* Fin	54,0	37,0		36,0	
Vivant seul (%)					
*Admission				0,0	23,0
*Fin	6,0	28,0			
Hospitalisé en fin de suivi (%)	9,0				
Seulement une hospitalisation (%)		25,0			12,0
Suicide (%)	10,0	5,9		8,8	11,0
Prenant médication à la fin du suivi (%)	99,0	71,0		57,0	
Vivant et suivi en santé mentale (%)	90,0	76,0	70,0		

4.3 Méthodologie et caractéristiques des études longitudinales

1. Abdel Baki et coll (2011)

Cette étude^{4,16} porte sur 142 patients hospitalisés à l'Institut Universitaire en Santé Mentale de Montréal, suivi pendant une période de 10 à 16 ans. Plus de 90% des patients vivant sur le territoire desservi étaient traités à cet hôpital (bassin populationnel de 338 300 habitants). Initialement, la cohorte incluait 888 patients ayant reçu un premier diagnostic de trouble psychotique selon l'ICD-9. Les auteurs ont confirmé le diagnostic de schizophrénie seulement chez 142 patients suite à la révision des dossiers, et basés sur les critères du DSM-III-R. Ils ont recueilli les données en consultant les dossiers cliniques des patients ainsi que les bases de données administratives telles que la RAMQ et l'ISQ, véritables registres populationnels.

2. Hafner et coll (2013)

Le *Age Beginning Course (ABC) Schizophrenia Study*²⁴ rapporte le suivi de 12 ans de 232 patients habitant dans les villes allemandes de Mannheim et Heidelberg ainsi que les régions avoisinantes (bassin populationnel de 1,5 million d'habitants). Les patients ont été retracés grâce au Mannheim Case Register. Ce registre de cas (ambulatoires et hospitaliers) couvre tous les contacts par les habitants avec les 30 centres offrant des services en santé mentale sur le territoire.

3. Helgason (1990)

Il s'agit d'une étude sur 107 patients avec un premier diagnostic de schizophrénie, selon l'ICD-8, entre 1966 à 1967¹⁷. Ces patients sont identifiés à partir des 2388 patients ayant consultés un psychiatre sur le territoire d'Islande (bassin populationnel de 245 000 habitants). Il s'agit donc d'un registre de cas ambulatoires et hospitaliers. L'auteur a eu accès aux dossiers médicaux des patients, et ce de tous les centres médicaux d'Islande. Les patients, les médecins de famille et autres médecins traitant, ainsi qu'au moins un proche furent également contactés. L'auteur obtient l'information démographique sur tous les patients grâce au Registre National d'Islande.

4. Kobayashi et coll (2004)

Il s'agit d'une étude effectuée dans un hôpital desservant une population rurale, dans la préfecture de Tochigi au Japon²². L'échantillon comprend 62 patients admis pour un premier diagnostic de schizophrénie selon le DSM-IV entre 1983 à 1988. La population de la préfecture est de 2 millions, mais la population desservie par l'hôpital est décrite comme étant assez petite. Il ne s'agit pas d'un cadre d'échantillonnage de la population de la préfecture, mais plutôt celle du milieu rural. Les auteurs recueillent les données cliniques et fonctionnelles en consultant les dossiers antérieurs des patients, en contactant leurs médecins traitants, et en menant des entrevues téléphoniques avec les proches des patients.

5. Kua et coll (2003)

L'étude porte sur 402 patients hospitalisés à Singapore en 1975 au Woodbridge Hospital et ayant reçu un premier diagnostic de schizophrénie selon l'ICD-9²⁵. La population était de 2.3 millions d'habitants. Au moment de l'étude, c'était le seul hôpital public qui offrait des soins psychiatriques d'hospitalisation. Les auteurs rapportent qu'une minorité seulement des patients étaient traités dans le système privé. Les données cliniques et fonctionnelles sont recueillies grâce à des entrevues effectuées sur une période de 20 ans. Le cadre d'échantillonnage incluait une limite d'âge maximal de 39 ans.

6. Kurihara et coll (2011)

Il s'agit d'une étude indonésienne²⁰ qui porte sur 59 patients admis en psychiatrie entre 1990 à 1991 au Bangli Mental Hospital (qui comporte 87% des lits d'hospitalisation en psychiatrie sur l'île de Bali (bassin populationnel de 2.7 millions d'habitants) avec un premier diagnostic de schizophrénie selon le DSM-III. Les critères de sélection comportaient une limite d'âge maximal de 45 ans. Il s'agit donc d'un cadre d'échantillonnage représentatif des cas hospitaliers de la région. Les cas diagnostiqués et suivi en ambulatoire n'ont pas été inclus. L'information est recueillie suite à des entrevues faites auprès du patient et des membres de la famille. De plus, les dossiers médicaux ont été consultés afin de corroborer l'information obtenue lors des entrevues.

7. Lee et coll (1998)

L'étude porte sur 100 patients sélectionnés au hasard de 797 patients, hospitalisés au Queen Mary Hospital à Hong Kong entre 1977 à 1978¹¹. L'Hôpital Queen Mary était à l'époque le seul hôpital qui avait des lits d'hospitalisation en psychiatrie à Hong Kong (bassin populationnel de 5 millions). Les 797 cas proviennent donc d'un registre de cas hospitalier. Les dossiers des patients étaient révisés par une équipe de psychiatres chercheurs. Si les évaluateurs n'étaient pas en accord avec le diagnostic, le patient était exclu et on poursuivait l'évaluation des dossiers médicaux jusqu'à atteindre la cible de 100 patients. Les cas étaient choisis au hasard. Il n'est pas mentionné dans l'étude combien de cas ont été rejetés. Les données de cette étude sont également rapportées dans le *ISoS*. Chaque patient (ou un proche si ce dernier est décédé) était rencontré individuellement par l'équipe de recherche pour une entrevue.

8. Mason et coll (1995)

Cette étude portant sur les patients de Nottingham en Angleterre faisait également partie du *ISoS*¹⁴⁻¹⁵. La région comprenait 600 000 habitants. La cohorte est formée de 67 patients ayant eu un premier contact avec des services psychiatriques. Il s'agit d'un cadre d'échantillonnage représentatif des nouveaux cas hospitaliers et ambulatoires ayant eu un premier diagnostic de schizophrénie selon l'ICD-9. Les patients sont retracés à l'aide de plusieurs registres, tel que le *Nottingham Psychiatric Case Register*, un registre contenant de l'information sur les patients recevant des services en psychiatrie à Nottingham ainsi que le Registre Central du *National Health Service*, et le Registre des *Naissances, Décès et Mariages*. Les auteurs obtiennent aussi leurs données en consultant les dossiers antérieurs des patients.

9. Newman et coll (2012)

Cette étude canadienne présente le suivi de 128 patients hospitalisés à l'un des deux hôpitaux psychiatriques, Alberta Hospital Ponoka ou Alberta Hospital Edmonton en 1963²¹. Les auteurs stipulent avoir recrutés de cette manière presque la totalité des cas hospitaliers de premier épisode de schizophrénie dans la province. La population de l'Alberta était de 1.3 millions d'habitants. Les auteurs recueillent les données en consultant les dossiers antérieurs et en effectuant une entrevue avec le patient, son médecin traitant et/ou un proche.

10. Rangaswamy (2012)

L'étude porte sur 90 patients avec un premier épisode de schizophrénie selon l'ICD-9, qui consulte à l'Hôpital Général de Madras entre 1981 à 1982²³. Il s'agit de l'un des quatre hôpitaux généraux de la ville offrant des soins psychiatriques en externe seulement (pas de service d'hospitalisation). Madras est la quatrième ville la plus peuplée en Inde avec 5.5 millions d'habitants. Il s'agit donc d'un échantillon ambulatoire de convenance, la représentativité du cadre d'échantillonnage étant déficiente quant à l'ensemble de la population présentant un premier épisode de schizophrénie puisqu'il n'inclut pas les patients hospitalisés et qui pourraient représenter des cas de maladie plus sévère. Les données sont recueillies en effectuant des entrevues avec les patients et leurs proches ainsi qu'en consultant les dossiers médicaux. L'étude initiale sur 10 ans fait partie du *ISoS*. Le suivi entre 10 à 25 ans est moins rigoureux qu'en début de suivi, en raison d'un manque de fonds, et s'accompagne d'une perte de suivi de 20%.

11. Wiersma et coll (1998)

Cette étude est également incluse dans le *ISoS*²⁶. Les 82 patients recrutés vivent dans deux régions circonscrites des Pays-Bas, soit Groningen et Drenthe avec une population de 1 million d'habitants. Les auteurs avaient accès à des registres de cas hospitalier et ambulatoire de la région. Le cadre d'échantillonnage était donc représentatif de la population. Les critères de sélection incluaient toutefois une limite d'âge maximal de 44 ans. Les auteurs recueillent les données en consultant les dossiers cliniques et en effectuant une entrevue avec le patient et un proche. Les patients étaient retracés grâce à l'information démographique contenue dans les registres populationnels de chacune des villes et villages de la région.

4.4 Résultats

Caractéristiques des études

On note une variabilité dans la durée de suivi (10 à 34 ans), les critères diagnostiques utilisés pour faire le diagnostic de schizophrénie (e.g. : DSM-III-R, DSM-IV) ainsi qu'au niveau de la méthode de recueil des données (e.g. : entrevues cliniques vs. lecture de dossiers cliniques vs. consultations de registres) (Tableau 1).

Facteurs sociodémographiques

Au premier épisode, l'âge moyen se situe entre 23,3 à 33,5 ans (écart type = 2,8). 46,6% à 71,1% sont des hommes et 41,0% à 80,0% sont célibataires. 20,1% à 49,5% ont un travail et peu de participants habitent seuls (0% à 28,0%). Selon les données disponibles, en fin de suivi, environ 39,5% à 51,0% des patients sont célibataires, le taux d'emploi varie de 26,6 à 54,0%, et 6,0 à 28,2% vivent seuls (Tableau 1). Seulement trois études commentent sur le changement dans le statut d'emploi, et quatre études commentent sur le changement dans le statut marital.

Données cliniques

La mortalité par suicide varie entre 1,7 à 10,0%. La majorité des patients prennent une médication antipsychotique en fin de suivi, sauf pour une étude²⁰ où il n'y a que 14,0% des patients qui sont sous médication. La raison pour la faible utilisation d'antipsychotique chez les patients dans cette étude est expliquée plus loin (c.f. Discussion). 73,2 à 88,0 % des patients ont eu plus qu'une hospitalisation. La grande majorité des patients qui sont vivants à la fin des études bénéficient d'un suivi avec un professionnel en santé mentale (Tableau 1).

4.5 Discussion

4.5.1 Les biais

Sélection des cas

La procédure de sélection des cas varie d'une étude à l'autre. D'une part, les critères utilisés pour poser le diagnostic sont différents. Ceci est non négligeable, car certains critères peuvent être restrictifs (par exemple, le DSM-III inclut une limite d'âge de 45 ans). De plus, certains auteurs excluent des patients ayant eu un diagnostic de premier épisode de schizophrénie posé par un psychiatre suite à la révision des dossiers^{4;11}. La variabilité au niveau de la sélection des cas pourrait expliquer les divergences observées au niveau des issues, tel qu'expliqué ci-dessous. Par exemple, dans leur étude, Newman et coll (2012)²¹, utilise les critères du DSM-II qui sont moins restrictifs et plus larges que ceux du DSM-III ou du CIM-9¹⁹. En effet, les

critères du DSM-II ne spécifie pas de limite d'âge, ce qui pourrait expliquer pourquoi l'âge moyen est plus élevé dans cette étude canadienne (33,5 ans).

Cadre d'échantillonnage

Certaines études incluent des cas de schizophrénie diagnostiqués en ambulatoire^{17;23}, ce qui pourrait signifier que les participants présentent une maladie moins sévère que les patients hospitalisés ou recevant des soins ambulatoires plus intensifs. Par ailleurs, les études menées avec un échantillon de convenance ne permettent pas de situer la représentativité de l'échantillon. Selon la littérature, le pronostic tend à être plus favorable dans les pays en développement⁸. Par contre, plusieurs biais méthodologiques sont présents, dont les différences au niveau des critères de sélection (en lien avec des ambiguïtés au niveau diagnostic), le choix des variables de mesure, et l'impossibilité de mesurer l'impact des différences culturelles avec les instruments de mesure conventionnels en épidémiologie psychiatrique⁸.

Biais d'attrition

Le biais d'attrition est dû à de nombreux facteurs. Entre autres, le financement de l'étude influence la capacité des chercheurs à suivre les participants dans le temps²³. En effet, dans l'étude de Madras, où il y a eu une perte de suivi de 20%, l'auteur rapporte: « *considered (...) the lack of information on drop outs we cannot be categorical in stating that the outcome of the entire sample is good* » p.137. Même si l'attrition est présente, cela ne signifie pas nécessairement qu'il y a un biais. Malgré le taux élevé d'attrition dans l'étude de Kua et coll. (2003)²⁵, les auteurs notent qu'il ne semble pas avoir un biais à cet effet, car il n'y a pas de différence significative entre les patients qui ont quitté l'étude et ceux qui sont restés. En Islande, plusieurs registres sont utilisés, ce qui peut expliquer l'absence d'attrition¹⁷. Par contre, malgré la présence d'un registre, il n'est pas toujours possible de suivre les patients pour plusieurs variables (e.g. : statut occupationnel), car ces données ne sont pas nécessairement incluses⁴.

Instruments de mesure

La façon de mesurer les différentes issues et déterminants de l'issue sont variables d'une étude à l'autre. Par exemple, pour l'emploi, certains auteurs commentent sur le travail supervisé^{4;24}, alors que d'autres n'en tiennent pas compte. De plus, il y a peu d'études qui rapportent des données pour certaines variables d'intérêt. En effet, il n'y a que trois études qui commentent le statut marital en fin de suivi (Tableau 1).

4.5.2. Les facteurs d'issues

Âge

L'étude de Vanasse et coll.¹² évalue l'incidence de la schizophrénie en utilisant une cohorte populationnelle du Québec, issue du registre de l'assurance maladie. Selon leurs résultats, les patients âgés de 18 à 30 ans représentent moins de 35% des cas incidents de patients hospitalisés pour schizophrénie. Disposant d'un cadre d'échantillonnage et des critères de sélection comparables, l'étude de Hafner et coll.²⁴, et celles du registre de cas national de l'Islande¹⁷ et de l'Alberta²¹ trouvent des âges moyens d'éclosion dans la trentaine. Les auteurs des études incluses dans cette revue rapportent une moyenne d'âge d'apparition plus jeune. Une limite d'âge dans les critères de sélection pourrait expliquer cette différence.

Dans l'étude d'Abdel Baki et coll.⁴, 8,5% des patients avaient 45 ans et plus (âge médian de 24,4 ans), et ce malgré l'absence d'une limite d'âge. Ceci pourrait être expliqué par le fait qu'ils n'ont inclus que des patients hospitalisés, donc présentant potentiellement une maladie plus sévère. Les patients avec schizophrénie à début tardif ont tendance à avoir un meilleur pronostic²⁷, et il est donc possible qu'une certaine proportion significative ne requiert pas d'hospitalisation.

Les femmes sont diagnostiquées plus tardivement que les hommes²⁸⁻²⁹. Hafner et coll.³⁰ confirment dans leur étude la validité transnationale de la différence d'âge entre les deux sexes lors du premier épisode, en comparant les données de leurs patients avec ceux vivant au

Danemark, à l'aide des données du Danish National Register. La proportion de femmes incluses dans les études pourrait donc expliquer en partie la variabilité dans l'âge moyen d'apparition du premier épisode.

Genre

La schizophrénie serait légèrement plus prévalente chez les hommes, mais non de façon statistiquement significative, selon la méta-analyse de McGrath et coll. (2008)²⁶. Dans la majorité des études retenues, la proportion d'hommes est de 50%. Par contre, on retrouve 3 études où la proportion d'hommes est au-dessus de 60%^{4;15;25}. Dans l'étude de Kua et coll²⁵, il y a une limite d'âge (40 ans), ce qui aurait sans doute contribué à cette prédominance masculine. Dans Mason et coll¹⁵⁻¹⁶, l'échantillon est assez petit, soit n = 67 participants. Le hasard pourrait donc expliquer la plus grande proportion d'hommes. L'étude d'Abdel-Baki et coll⁴. n'a inclus que les cas hospitalisés, donc présentant une maladie plus sévère et associée à un âge plus précoce d'apparition et au sexe masculin^{28;30}.

Facteurs sociodémographiques et d'issues

Les femmes sont plus souvent en relation que les hommes^{4;24}. Le statut marital constitue en soi un facteur associé à un bon pronostic fonctionnel⁴.

Les deux centres avec le taux d'emploi les plus élevés sont Singapour²⁵ et Hong Kong¹¹ alors que le taux d'emploi le plus faible est au Canada⁴. Par contre, l'issue du travail n'est pas mesurée de la même façon dans toutes les études. Il est probable que des communautés plus inclusives telles que c'est souvent le cas dans les pays en développement offrent plus d'opportunités d'emploi⁸ chez un individu présentant des déficits cognitifs liés à la schizophrénie³¹. Ainsi, on peut se questionner à savoir si l'écart entre les pays en développement et industrialisés se maintiendra dans cet ère de mondialisation, si les cadres d'échantillonnage demeurent représentatifs de la population du pays.

Suicide

Selon la littérature, 5% des patients avec schizophrénie décèdent par suicide³², ce qui correspond aux données que nous avons obtenues dans notre revue. L'étude indonésienne²⁰ se

distingue des autres études, puisqu'elle rapporte un taux de suicide faible, soit de 1,7%. Ceci pourrait être dû à certains aspects culturels et religieux. Selon Kurihara et coll. (2009), puisque le suicide est un sujet tabou au niveau de la société indonésienne, il se peut que certains suicides ne soient pas rapportés³³. En effet, les auteurs affirment : « *the suicide rate reported in the present study may be underestimated due to underreporting in areas where, because suicide is still considered a taboo topic, people might try to conceal the death of relatives* ». ³³ p.701

Soins psychiatriques

En fin de suivi, la prise d'antipsychotique varie de 14% à 99% (Tableau I). Selon les auteurs, le faible taux de prise d'antipsychotique en Indonésie pourrait s'expliquer par des facteurs socioculturels tels que l'environnement émotionnel et soutenant pour les patients, un marché du travail qui offre des emplois adaptés aux patients et l'accès à des soins traditionnels³³. Tel que mentionné, la majorité des patients sont hospitalisés à plus d'une reprise, et bénéficient d'un suivi actif à la fin de l'étude, ce qui met en lumière le caractère grave et persistant de la schizophrénie.

4.5.3 Limitations

Cette revue systématique a plusieurs limitations. L'auteure a limité sa recherche aux articles publiés en langue anglaise ou française, et donc faisant omission d'une partie de la littérature (e.g. article en allemand non inclus dans cette revue). L'auteure n'a également pas fait la recension des actes de colloques ni de documents appartenant à la littérature grise, soit « *un document dactylographié ou imprimé, produit à l'intention d'un public restreint, en dehors des circuits commerciaux de l'édition ou de la diffusion, et en marge des dispositifs de contrôle bibliographique* »³⁴ p.30.

Les revues systématiques Cochrane exigent la présence de 2 chercheurs qui parcourent les articles de façon indépendante, et un troisième chercheur est impliqué pour régler les différends. Ceci n'est pas le cas dans cette étude, ou c'est uniquement l'auteure principale qui

a parcouru les articles. Par le fait même, il se peut que nous ayons manqué d'inclure quelques articles, surtout entre la période de 2000 à 2015. De plus, il est possible également que nous ayons manqué de rapporter certains résultats lors du recueil des données. Toutefois, tel que mentionné dans la méthodologie, quatre des onze articles repérés dans cette revue étaient inclus dans le tableau synthèse d'Abdel Baki et coll.⁴ et il y avait un solide accord interjuge pour l'extraction des données au niveau de ces études.

4.6 Conclusion

Notre étude est importante, car elle permet de décrire l'évolution de la schizophrénie, et ce, dans plusieurs communautés à travers le monde. Plusieurs revues de la littérature incluent des études avec des échantillons ou des sous-échantillons de patients suivis en milieu spécialisé, présentant des symptômes chroniques, ce qui n'est pas représentatif de tous les cas de schizophrénie⁴. D'autres utilisent des cohortes hospitalisés et/ou suivis dans des hôpitaux privés, ce qui limite grandement la généralisabilité des résultats⁴. Notre revue est singulière, puisqu'elle dresse le portrait de l'évolution des patients avec un diagnostic de schizophrénie, dès le premier épisode, et rapporte les données des rares études avec un suivi de plus de 10 ans.

Cette revue de la littérature met en évidence les différents biais qui limitent la comparabilité entre les études sur l'évolution de la schizophrénie, ainsi que les défis inhérents à l'élaboration et la réalisation des études à long terme. Par ailleurs, notre étude démontre le caractère hétérogène de l'évolution de la maladie. Elle permet d'allumer l'espoir chez les patients nouvellement diagnostiqués avec la schizophrénie, puisqu'il souligne le fait qu'une proportion non négligeable de patients sont en couple et/ou occupent un emploi à la fin du suivi. Par surcroît, cette étude fait ressortir le fait que plusieurs patients ne requièrent pas une réhospitalisation. Ainsi, l'évolution n'est pas aussi pessimiste que le suggérait Emil Kraepelin.

Dans le futur, une meilleure standardisation des modalités d'évaluation permettra de faciliter la comparabilité des études. En effet, plusieurs échelles existent pour mesurer les différentes issues au niveau de la symptomatologie ainsi que le fonctionnement chez les patients. Par

exemple, le *Quality of Life Scale (QOLS)*³⁵ est une échelle qui mesure, entre autres, les relations interpersonnelles ainsi que les activités sociales. Ainsi, les études seront davantage comparables.

RÉFÉRENCES

1. Institut National de Santé Publique du Québec (2012), Surveillance des maladies chroniques, Numéro 11 : Surveillance des troubles mentaux au Québec : prévalence, mortalité et profil d'utilisation des services, 19 pages.
2. Hafner, H. & An Der Heiden, W. (1997) Epidemiology of schizophrenia, *Canadian Journal of Psychiatry*, 42, 139-51
3. Canada's Public Policy Forum (2014), Schizophrenia in Canada: The social and economic case for a collaborative model of care, 28 pages.
4. Abdel-Baki, A., Lesage, A., Nicole, L., Cossette, M., Salvat, E. & Lalonde P. (2011) Schizophrenia, an illness with bad outcome: myth or reality? *Canadian Journal of Psychiatry*, 56, 92-101
5. Sartorius, N., Gulbinat, W., Harrison, G., Laska, E. & Siegel, C. (1996) Long-term follow-up of schizophrenia in 16 countries: A description of the International Study of Schizophrenia conducted by the World Health Organization, *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 31, 249-58
6. Lalonde P. et Pinard G. (2016) Psychiatrie clinique: approche biopsychosociale, Tome 1, Édition La Chenelière, p.369
7. Ciompi L. (1980) Three Lectures on Schizophrenia: The Natural History of Schizophrenia in the Long Term, *British Journal of Psychiatry*, 138, 413-20
8. Hopper, K. & Wanderling J. (2000) Revisiting the developed versus developing country distinction in course and outcome in schizophrenia: Results from ISOs, the WHO Collaborative Study, *Schizophrenia Bulletin*, 26, 835-46
9. Sackett DL. (1979) Bias in analytical research, *Journal of Chronic Diseases*, 32, 51-63
10. Hernan M., Hernandez-Diaz, S., Robins, JM. (2004) A structural approach to selection bias, *Epidemiology*, 15, 615-25
11. Lee, PW., Lieh-Mak, F., Wong, MC., Fung, AS., Mak, KY. & Lam, J. (1998) The 15-year outcome of Chinese patients with schizophrenia in Hong Kong, *Canadian Journal of Psychiatry*, 43, 706-13
12. Vanasse, A., Courteau, J., Fleury, MJ., Grégoire, JP., Lesage, A. & Moisan, J. (2012) Treatment prevalence and incidence of schizophrenia in Quebec using a population

- health services perspective: different algorithms, different estimates, *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 47, 533-43
13. Banerjee, A., Chaudhury S. (2010) Statistics without tears: populations and samples, *Indians Journal of Psychiatry*, 19, 60-65
 14. Mason, P., Harrison, G., Glazebrook, C., Medley, I., Dalkin, T. & Croudace, T. (1995) Characteristics of outcome in schizophrenia at 13 years, *British Journal of Psychiatry*, 167, 596-603
 15. Mason, P., Harrison, G., Glazebrook, C., Medley, I. & Croudace, T. (1996) The course of schizophrenia over 13 years. A report from the International Study on Schizophrenia (ISoS) coordinated by the World Health Organization, *British Journal of Psychiatry*, 169, 580-86
 16. Nicole, L., Lesage, A. & Lalonde, P. (1992) Lower incidence and increased male:female ratio in schizophrenia, *British Journal of Psychiatry*, 161, 556-557
 17. Helgason, L. (1990) Twenty years follow-up of first psychiatric presentation for schizophrenia: what could have been prevented?, *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 81, 231-35
 18. Gliklich, RE., Dreyer, NA., Leavey MB. (2014) Registries for evaluating patient outcomes: a user's guide, *Agency for healthcare research and quality (US)*, Report no. 13(14)-EHC111
 19. Van Os, J., Wright, P., Murray, R. (1997) Follow-up studies of schizophrenia: natural history and non-psychopathological predictors of outcome, *European Journal of Psychiatry*, 12, 327s-41s
 20. Kurihara, T., Kato, M., Reverger, R. & Tirta, IGR. (2011) Seventeen year clinical outcome of schizophrenia in Bali, *Journal of European Psychiatry*, 26, 333-38
 21. Newman, SC., Bland, RC. & Thompson, AH. (2012) Long term course and outcome in schizophrenia: A 34 year follow-up study in Alberta, Canada, *Psychological Medicine*, 42, 2137-43
 22. Kobayashi, T. & Kato, S. (2004) Psychopathology and outcome of first admission schizophrenic patients: hypochondriac-cenestopathic symptoms as predictors of an unfavourable outcome, *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 58, 567-572

23. Rangaswamy, T. (2012) Twenty-five years of schizophrenia: The Madras longitudinal study, *Indian Journal of Schizophrenia*, 54, 134-37
24. Hafner, H., Maurer K. & An Der Heiden, W. (2013) ABC Schizophrenia Study: *An overview of results since 1996*, *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 48, 1021-31
25. Kua, J., Wong, KE., Kua, EH. & Tsoi, WF. (2003) A 20 year follow-up study on schizophrenia in Singapore, *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 108, 118-25
26. Wiersma, D., Nienhuis, FJ., Slooff, CJ. & Giel, R. (1998) Natural Course of schizophrenic disorders: A 15-year follow-up of a Dutch incidence cohort, *Schizophrenia Bulletin*, 24, 75-85
27. Folsom, DP., Lebowitz, BD., Lindamer, LA., Palmer, BW., Patterson, TL. & Jeste, DV. (2006) Schizophrenia in late life: emerging issues, *Dialogues in Clinical Neurosciences*, 8, 45-52
28. Van Os, J. & Kapur S. (2009) Schizophrenia, *The Lancet*, 374, 635-45
29. McGrath, J., Saha, S., Chant, D. & Welham, J. (2008) Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality, *Epidemiologic Reviews*, 30, 67-76
30. Hafner, H. (2003) Gender differences in schizophrenia, *Psychoneuroendocrinology*, 28, 17-54
31. Green, MF. (1996) What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia?, *American Journal of Psychiatry*, 153, 321-30.
32. Hor, K. & Taylor, M. (2010) Suicide and schizophrenia: a systematic review of rates and risk factors, *Journal of Psychopharmacology*, 81-90
33. Kurihara T., Kato, M., Reverger, R. & Tirta, IG. (2009) Suicide rate in Bali, *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 63, 701
34. Schopf J. (2015) Comprendre la littérature grise, *I2D :Information, données et documents*, 52, 30-2
35. Isjanovski, V., Naumovska, A., Bonevski, B., Novotni, A. (2016) Validation of the Schizophrenia Quality of Life Scale Revision 4 among patients with schizophrenia, *Macedonian Journal of Medical Sciences*, 4, 65-9.

5.0 Méthodes de recherche

5.1 Sujet de recherche et revue de littérature

La première étape était de me familiariser avec le sujet de recherche, soit l'évolution de la schizophrénie. Mme Marie Désilets, bibliothécaire à l'IUSMM, m'a offerte une formation sur l'utilisation des bases de données PubMed et PsyInfo, et grâce à cela, j'ai pu consulter celles-ci judicieusement. Cette dernière m'a également guidée dans le choix des mots clés (ainsi que leur combinaison) soit :

- Schizophrenia, First, Follow-up, Long term, Prognosis, Treatment Outcome, Course, Functioning

Après avoir obtenu la liste des articles disponibles, j'ai procédé, en septembre 2015, à la sélection des études pertinentes pour la revue systématique. Une recherche manuelle des références citées dans les articles retenus a été entreprise dans un deuxième temps.

La stratégie de recherche a généré 1687 articles, dont 1392 articles originaux en langue anglaise ou française (Figure 1). L'auteure principale a parcouru les résumés de chaque article généré. 24 articles ont été sélectionnés pour une lecture plus approfondie. En appliquant les critères d'exclusion, un total de 11 articles furent retenus. La procédure de sélection pour la revue de littérature est décrite de manière détaillée dans la Section 4.

5.2 Évolution de 142 patients hospitalisés pour un premier épisode de schizophrénie

La méthodologie est décrite en détail dans la Section 6.

La première étape était de faire une revue rétrospective des dossiers hospitaliers. J'ai obtenu l'autorisation du *Directeur des services professionnels et hospitaliers* (DSP) de l'IUSMM, afin de consulter les dossiers médicaux des patients. La demande a été faite en juin 2015. Un bordereau a été créé afin de faciliter la collecte des données. La collecte de données a été accomplie avec l'aide de Mme Mila Mansour, étudiante en médecine qui complétait un stage organisé par le *Comité organisateur du programme des stages d'été de la faculté de médecine (COPSE)*. J'ai supervisé Mme Mansour au cours de son stage, ainsi que lors de la rédaction de son rapport final.

En deuxième lieu, j'ai accompli les démarches nécessaires auprès de la Commission d'Accès à l'Information (CAI) afin d'obtenir l'accès aux données démographiques et cliniques complètes des 142 patients. Ces informations sont disponibles dans les bases de données administratives suivantes :

- Régie de l'Assurance Maladie (RAMQ)
- Med-Écho
- Institut de la Statistique du Québec (ISQ)

La demande a été faite en septembre 2015. Je suis demeurée en contact étroit avec les organismes mentionnés ci-haut, jusqu'à l'obtention des données complètes, soit en mai 2017. Une fois les données épurées, j'ai pu procéder à l'analyse descriptive des différentes variables à l'étude.

6.0 Long term course and outcome of first episode schizophrenia: A 27 to 31 year follow-up.

Co-authors : Baltazar, L. (MD) ; Lesage, A. (MD, MPhil, FRCPC) ; De Benedictis, L. (MD, MSc, FRCPC) ; Abdel-Baki, A. (MD, MSc, FRCPC) ; Lalonde, P. (MD, FRCPC).

6.1 Introduction

In the last two decades, efforts are invested in order to implement first episode psychosis services worldwide with the hope of improving outcomes of schizophrenia. Studies, notably meta-analyses, are an integral part in better elucidating the efficacy of different treatments during the first episode. In a recent meta-analysis, Correll et al. demonstrated that participation in *Early Intervention Services (EIS)* during the first 24 months of illness was associated with better outcome than being followed at non-specialized psychiatric outpatient clinics¹. However, according to a Canadian study published by Anderson et al., patients followed in EIS clinics: “*tend to be significantly younger, more likely to be male and less likely to live in areas of socioeconomic deprivation*” p.395; thus not representing all patients with a diagnosis of schizophrenia². In terms of pharmacological treatment, the Canadian Psychiatric Association (CPA) recommends starting antipsychotic medication as early as possible, as a long duration of untreated psychosis is linked to poorer outcome³. The definition of outcome varies greatly in the literature, but often encompasses two components: symptom severity and functional impairment⁴.

Although studies suggested that the first 2 to 5 years are determinant in psychosis outcome⁵, very few recent long-term outcome studies on first episode schizophrenia treated in psychiatric services are available. Indeed, Abdel-Baki et al.⁶ identified only 10 long-term studies, only two of which had a follow-up of at least 20 years⁷⁻⁸. Only 4 published studies ended their long-term follow-up in the first years of the new millennium⁶. This does not allow us to determine schizophrenia outcomes in the contemporary era.

Long-term studies are necessary in elucidating the evolution of schizophrenia. Studies using a combination of a catchment-area sampling frame and case registry (hospital, state, or provincial) for following all individuals over time are exceptionally interesting because they allow to gather information on all individuals in a population who have received a specific diagnosis. Therefore, these studies provide a representative population based sample of all patients with first episode schizophrenia. Only two long-term studies in Canada use such a combination, in Edmonton, Alberta and Montreal, Quebec^{6,9}. Indeed, in 2011, Abdel-Baki et al. published a study describing the evolution of 142 first episode schizophrenia patients living in Montreal over a 10 to 16 year period⁶. The current study follows the same cohort of patients for a period of 27 to 31 years.

The objectives of the current study are to describe the demographic, clinical and functional characteristics of a first episode schizophrenia cohort in East-end Montreal followed now for a period of 27 to 31 years. Section 6.2.3. lists variables that are studied.

6.2 Methods

We use the same methodology as presented in Abdel-Baki et al. when reporting the 10-16 year follow-up of the same cohort.⁶

Specialized psychiatric services are offered to patients referred by their family doctor or following a visit to the Emergency Room (ER) or walk-in clinic. In Quebec, these services are covered by the RAMQ, therefore the patient has no out of pocket expenses. Montreal is a bilingual city of over 2 million inhabitants. To better organize care, the island is divided in different catchment areas, and each one of these areas is responsible for dispensing mental health services to their inhabitants. The patients in our cohort lived in the catchment area of the IUSMM, located in the East-end of Montreal. At the time of the study, approximately 338 300 inhabitants were living in the catchment area¹⁰.

In 1986, during the recruitment period, Bernier et al¹¹. published a study detailing the demographic and socioeconomic characteristics of the patients receiving outpatient services at HLHL. They reported that approximately 90% of patients from the catchment area were being

followed at the hospital's outpatient clinics¹¹. We do not know the percentage of hospitalized patients living in the catchment area, but we can assume that it is fairly similar since after a hospitalization a patient is generally referred to the outpatient clinic.

Patients included in the study met the following inclusion criteria⁶:

- Hospitalized in psychiatry for the very first time between 1983 and 1987.
- Aged 18 years or older.
- Diagnosed with a psychotic disorder according to ICD-9. The ICD-9 codes are the following: 295,297, 298 and 301.22

Nicole et al. published a study in 1992¹⁰, where they identified 888 patients who met the aforementioned inclusion criteria. The principal author of the study conducted a retrospective chart review in order to retain only those patients who were diagnosed with schizophrenia according to the DSM-III-R. Subsequently, a blind rater evaluated 50 of those cases (25 cases diagnosed as schizophrenia, and another 25 that did not meet criteria for diagnosis). Diagnostic reliability was described as good (kappa of 0,7). The diagnosis of schizophrenia was confirmed by written information in the patient's hospital file, following a 2 to 7 year period (mean = 5 years). As noted by Nicole et al.¹⁰ *"In cases where there was a doubt concerning the diagnosis, we rated down (not a DSM-III-R diagnosis)"* p.557.

6.2.1 Data collection

The principal author conducted a retrospective chart review. Information was collected at admission (T1), after 5 years (T2), in 1999 (T3) corresponding to 10-16 years after admission, and finally in 2014 (which corresponds to 27 to 31 years after admission). Abdel-Baki et al.⁶ conducted the same retrospective chart review for periods T1 to T3.

The principal author accessed demographic and clinical information from health administrative databases. Approximately 98% of Quebec's population is registered with its provincial health care plan.¹² For all subjects, Abdel Baki et al. accessed the following provincial databases and information from 1983 to 1999⁶. The databases are:

- *"Med Echo hospitalization registry: dates and duration of all psychiatric hospitalizations across Quebec."*

- *ISQ: dates and causes of deaths.*
- *RAMQ: medical consultations, including dates, diagnosis, type of physician (family doctor or specialist)”.⁶ p.93*
- Fichier d’inscription des personnes assurées (FIPA): Address registry, updated, allowing to assess the region where people lived at admission, during the follow-up period and in 1999.

To complete the long-term follow-up, we accessed the same databases and information from 1999 to 2014. In addition to the data listed above, we also requested:

- Quebec Public Drug Plan: all medication prescriptions covered by the public RAMQ drug insurance program as well as information on the admissibility to the program.
- From the RAMQ, we also obtained information on the clinical settings where patients were assessed.
- Med-Echo: dates, duration, diagnoses of all hospitalizations across Quebec (psychiatric and others).
- ISQ only provided information on the cause of death until 2013 (2 years delay before the information can be available).

Figure 2: “shows the number of subjects for whom information was available, with the information source at each follow-up time point, as some patients ceased follow-up in Catchment Area Specialized Psychiatric Services (CAPS)”.⁶ p.95. Medical records could not be accessed for patients outside of CAPS; however, with provincial linked health administrative databases only 2% of the whole cohort could not be ascertained at all after 27-31 years.

6.2.3 Variables

We qualitatively described the following variables.

- A. Available from chart:
 - Postsecondary education at admission ($n = 128$)

- Living arrangements: autonomous, living with family, homeless or in an institution: hospital, prison, supervised flat, boarding or halfway house (*n = 139 at T1; n = 94 at T2; n = 78 at T3 and n = 44 at T4*)
- Marital status: married, separated or single (*142 at T1; 41 at T4*)
- Occupational status: normal work, no occupation, occupational therapy, or sheltered work (*n = 139 at T1; n = 94 at T2; n = 78 at T3 and n = 43 at T4*)
- Followed at the First Episode Psychosis (FEP) clinic: The FEP clinic was a specialized clinic for the treatment of young patients who were diagnosed with a psychotic disorder. The clinic was created during the 1980s, when patients were first hospitalized. (*n = 142*)

B. Available from health administrative databases:

- Status of public drug coverage: covered, not covered, 65 years old and over and social assistance (*n = 138*).

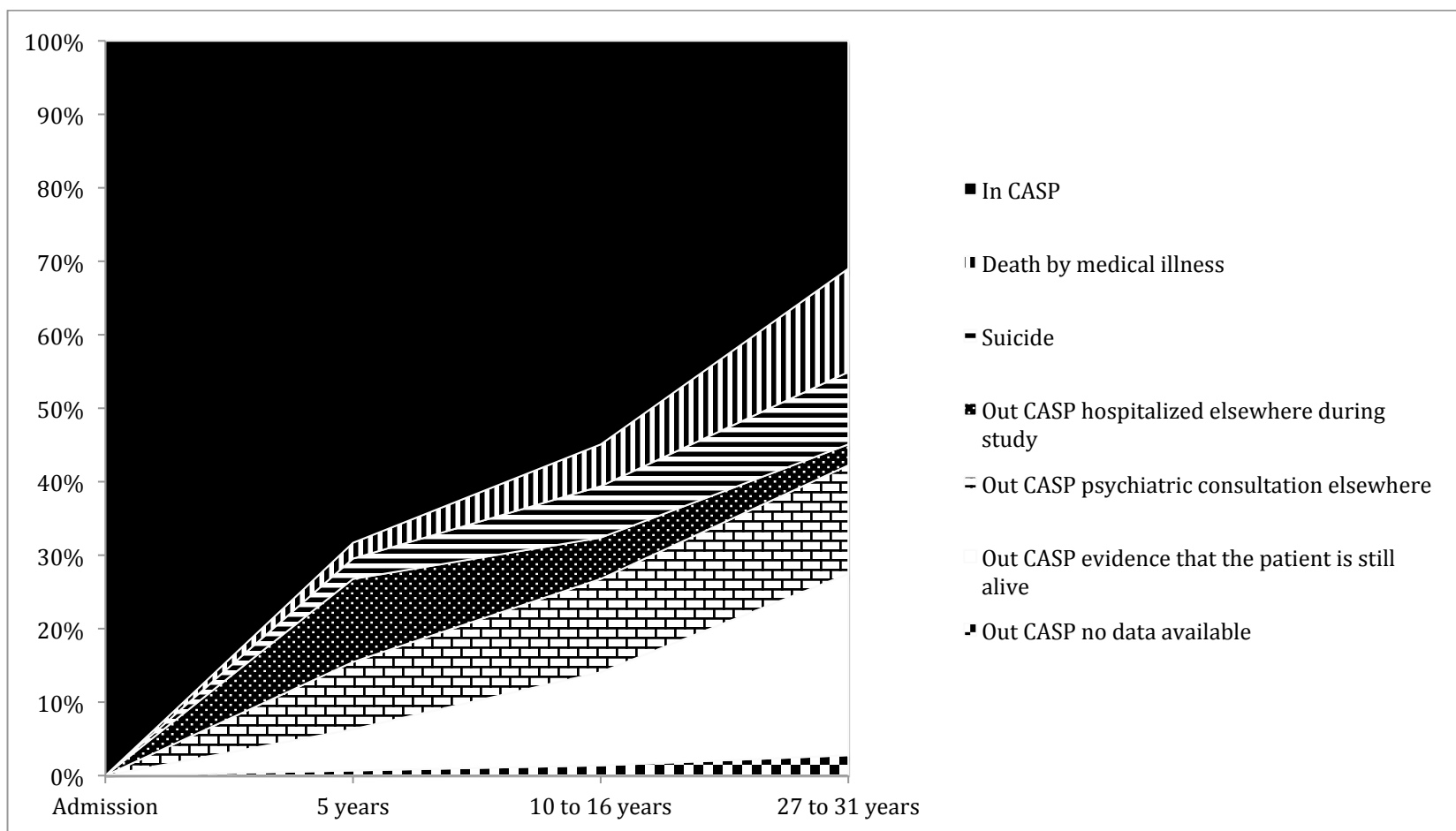
C. Available from both sources:

- Age at admission (*n = 142*)
- Gender (*n = 142*)
- Alcohol and substance abuse or dependency: diagnosis made by treating psychiatrist or treating physician (*n = 142*)
- Exposure to clozapine: patient prescribed clozapine during the course of the study (*n = 142*)
- Exposure to long acting antipsychotics: patient prescribed a long acting antipsychotic during the course of the study (*n = 142*)
- Deaths: medical illness and suicide (*n = 138*)
- Hospitalizations in psychiatry (*n = 142*) and for medical illness (*n = 138*)

6.3 Ethics

Our study was approved by the Ethics and Research Committee of the Mental Health Institute of Montreal (formerly HLHL) and the Commission d'Accès à l'Information (CAI).

Figure 2: Cumulated sources of information and number of subjects from each data source **



** The format and title of Figure 2 is the same as Figure 1 in Abdel-Baki et al.⁶

Table II: Number of subjects from each data source at T1 to T4

	T1	T2	T3	T4
OUT CASP: No information	0	1	2	4
OUT CASP: Patient living	0	8	18	35
OUT CASP: Psychiatric consultation elsewhere	0	13	18	21
OUT CASP: Hospitalized elsewhere	0	16	8	4
Suicide	0	4	10	14
Death by medical cause	0	3	8	20
In CASP	142	97	78	44
Total	142	142	142	142

6.4 Results

6.4.1. Baseline (T1) and Follow-up (T4) characteristics of patients

The majority of patients are male and single at admission (Table III). About 24% of patients were older than 30 years old at admission. The number of psychiatric admissions decreases following the first ten years, and about one fifth of the cohort is never readmitted. According to the linked administrative databases, no health services were dispensed in prisons. Of the 108 patients still alive at the end of the study, at least 63,9% (n=69) were still receiving psychiatric care, 44 of which were in CAPS (Figure 2 & Table II).

Table III: Demographic and clinical characteristics at baseline and 27-31 years follow-up. **

Demographic characteristics		
Age at admission (<i>n</i> =142)	Median	24,4
	Mean (SD)	28,1 (10,3)
Male (<i>n</i> =142)	%	71,1
Single at admission (<i>n</i> =142)	%	78,8
Single at study end (<i>n</i> =41)	%	91,1
Post high school education at admission (<i>n</i> =128)	%	47,2
Clinical characteristics		
Substance abuse or dependency at some point (<i>n</i> =142)	%	26,1
Alcohol abuse or dependency at some point (<i>n</i> =142)	%	15,5
Deaths (<i>n</i> =138)		
Total deaths	n (%)	34 (24,6)
Age of death	Median	48,4
	Mean (SD)	45,5 (19,0)
Total deaths by suicide	n (%)	14,0 (10,1)
Age of death by suicide	Median	32,0
	Mean (SD)	37,5 (12,7)
Total deaths by medical illness	n (%)	17,0 (12,0)
Age of death by medical illness	Median	53,0
	Mean (SD)	55,2 (18,3)
Total death by unknown causes	n (%)	3,0 (2,1)
Treatments		
Exposure to clozapine (<i>n</i> =142)	%	19,7
Exposure to long acting antipsychotic (<i>n</i> =142)	%	46,5
Hospitalizations (<i>n</i>=142)		
Followed at the first episode psychosis clinic	%	16,9
Number of hospitalizations	Median	4,0
	Mean (SD)	6,3 (7,1)
Number of hospitalizations (0 to 10 years)	Mean	4,0
Number of hospitalizations (11 to 20 years)	Mean	1,5
Number of hospitalizations (21 to 31 years)	Mean	1,0

** The format of Table III is the same as Table 2 in Abdel-Baki et al.⁶ Baseline data is unchanged.

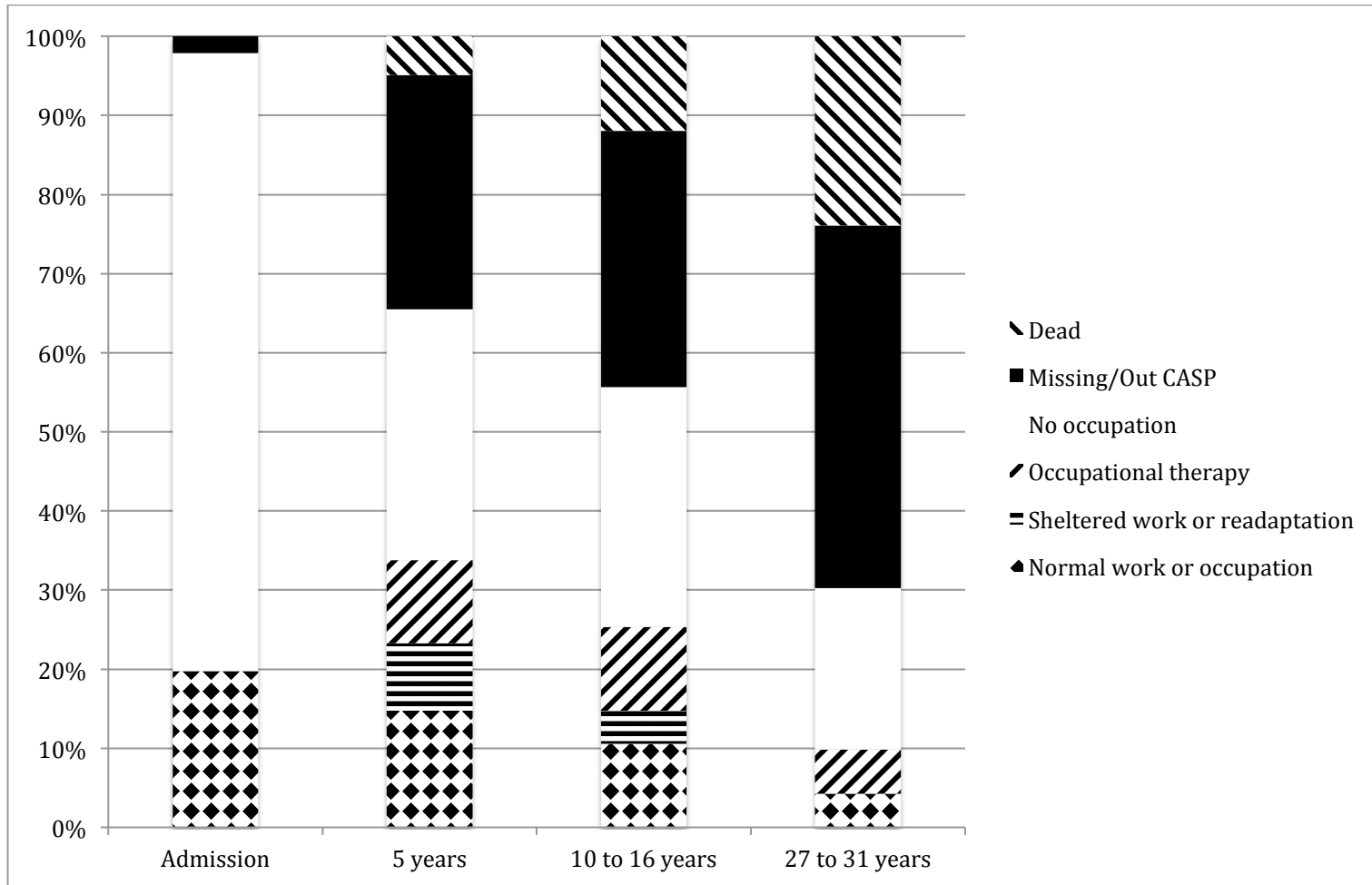
SD: standard deviation

6.4.2 Psychosocial outcomes

Figures 3 and 4 shows the occupational status and living arrangements of patients from T1 to T4. Data was available through medical records only. At study end (T4) only 40,7% of patients who were alive were still in CAPS.

Patients are automatically covered by the RAMQ for medication if they are receiving social assistance or if they are 65 year and older. Patients who don't fit in these categories can opt to pay to be covered by the RAMQ or receive coverage from a private insurance company. Of 142 patients followed, more than half of living patients (n = 69) were receiving social assistance in 2014. Approximately 14,8% of the living cohort (n = 16) was not covered by the RAMQ, which could mean that they received insurance by a private company (e.g.: covered by an employer, their spouse's employer, or purchased). 11,1% (n = 12) of the living cohort opted to be covered by the RAMQ, even though they were not receiving social assistance and were younger than 65 years of age (eg: an employee whose company does not provide private insurance). These results illustrating social outcomes are presented in Table IV.

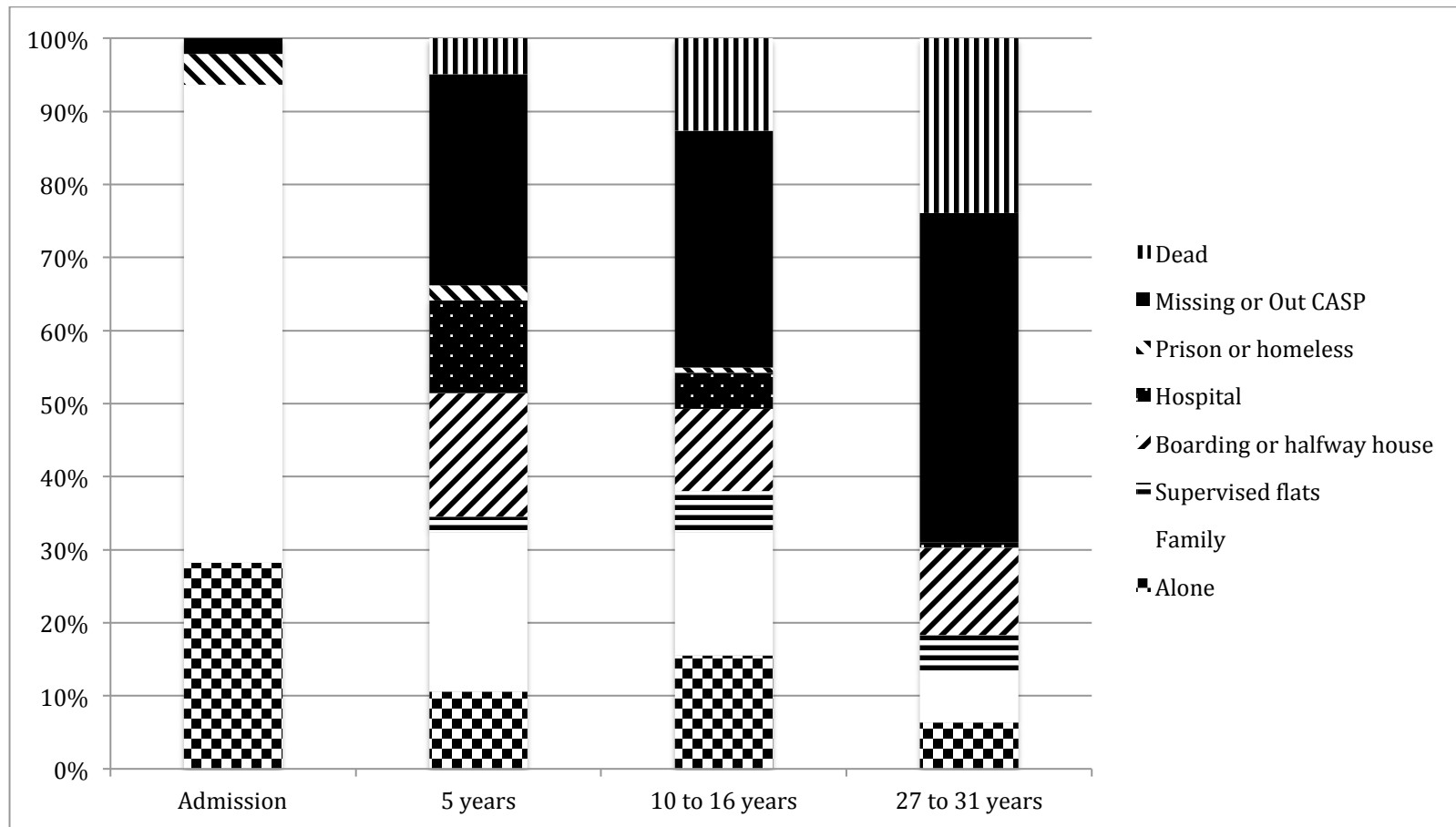
Figure 3: Occupational outcomes at different time points (n=142) **



** The format of Figure 3 is the same as Figure 2 in Abdel-Baki et al.⁶

At T4, 29 patients had no occupation, 6 patients had normal work, and 8 patients were receiving occupational therapy. Data was missing for 65 patients (64 OUT CASP patients and 1 patient with no occupational information in chart). 34 patients are deceased.

Figure 4: Living arrangements at different time points (n=142) **



** The format of Figure 4 is the same as Figure 2 in Abdel-Baki et al.⁶

At T4, 9 patients were living alone, 10 with their family, 7 in supervised flats, 17 in a boarding or halfway house and 1 was hospitalized. Data was not available for 64 patients (OUT CASP). 34 patients were deceased.

6.4.2 Deaths and suicides

Less than half of deaths were due to suicide ($n = 14$). There were a total of 4 suicides during the first 2 years of follow-up, 3 between 6 to 10 years, and another 3 between 10 to 14 years. The remaining 4 took place between 20 to 29 years. Out of all 14 subjects who committed suicide, only one was female. All deaths occurring before age 30 were due to suicide. Moreover, all patients who died of suicide were single at admission. For the 17 subjects who passed away from medical illness, the median age of death is 53,0 years of age. The two main causes of death by medical illness were cardiac infarction ($n = 5$) and cancer ($n = 5$). 3 patients died of unknown causes: 2 of these patients were reported dead in their hospital chart but the cause of death was not specified, and one of these patients died after 2013 (delay in the process of death certificates by the ISQ).

Table IV: Status of public drug coverage by RAMQ in 2014

Status	(n)	% (of total sample) n=142	% (of living sample) n=108
Covered: on social assistance	69	48.6	63.9
Covered: 65 years and older	7	4.9	6.5
Opted to be covered by public insurance plan	12	8.4	11.1
Not covered (private insurance plan)	16	11.2	14.8
Deceased	34	23.9	n/a
No information	4	2.8	3.7

6.4.3 Hospitalizations

The average number of hospitalizations in psychiatry in the last 15 years of follow-up (1999 to 2014) was 2,3 (compared to hospitalizations for medical reasons which was 1,4). 29 patients

were only hospitalized once in psychiatry (18 Out CASP, 8 deceased and 3 in CASP). In total, 61 patients were hospitalized for medical reasons during follow-up. The most common cause of hospitalizations was for a tumor, malignant or benign (29 out of 176 hospitalizations). The other most common causes of hospitalization were for diseases of the genitourinary tract ($n = 22$), diseases of the digestive ($n = 19$) and respiratory systems ($n = 18$).

6.5 Discussion

We studied the evolution of first episode schizophrenia patients over a period of 27 to 31 years. It is one of the few long-term follow-up studies of first episode schizophrenia. With the help of linked health administrative databases, we were able to follow patients during a long period of time, even though the majority of them were no longer followed at the hospital and outpatient services where they were initially hospitalized. Attrition varied depending on the set of variables studied, though only 2,8% of patients were not traceable.

The patients on whom we could collect data on employment ($n = 43$) were likely to be the most ill as they still required specialized psychiatric care 27 to 31 years after their first episode. It is possible that a certain proportion of the lost to follow-up cohort is working. Indeed the data indicates that approximately 25,9% of patients are aged below 65 years old and do not receive social assistance. Furthermore, 14,8% of patients are not covered by the RAMQ medication program, indicating that at least a portion of them have medication insurance from their employer. Therefore, 14,8% to 25,9% of the living cohort could be working.

The rate of employment is variable in the literature¹³ but has often been described as being approximately 20% in many industrialized countries when supported employment is offered¹⁴, which was the case in this study. Indeed, patients with schizophrenia in specialized settings are often followed by an occupational therapist, who can assist them in finding employment, be it normal or supervised. According to a randomized controlled trial by Cook et al., rapid placement in competitive jobs with continuous and individualized support is more effective than long periods of prevocational protected activities.¹⁵ Moreover, social and cultural factors

partly explain the differences observed between countries. The more generous benefits provided to Canadian citizens with disabilities, as well as a job market with more cognitive skills oriented service work (compared to that of recently emerging economies) could also affect a patient's motivation and ability to find work in knowledge economies^{6,13}.

A study conducted by Vanasse et al.¹⁶ evaluated the incidence of schizophrenia using the province of Quebec's full linked health administrative databases. According to their findings, patients aged 18 to 30 years old represent less than 35% of all incident cases of hospitalization of schizophrenia. The only other longitudinal North American study, by Newman et al⁹, in Alberta, found an average age of first admission of 33,5 years. These studies call into question the notion of schizophrenia being a disorder that is diagnosed primarily in late adolescence and early adulthood. Both studies mentioned above included first episode schizophrenia patients who received the diagnosis during a hospitalization.

According to the same Quebec linked health and administrative databases of the SISMACQ, the average life expectancy for all patients with schizophrenic disorders is 66 and 74 years of age (for men and women respectively), which is considerably lower than that of the general population.¹⁷ We also see a similar tendency in our study. Indeed 24% of patients passed away during the course of our study, the mean age of death being 45,5 years. The two main causes of death by medical illness were cancer and cardiovascular disease, which corresponds to what is described in the literature.¹⁷ As mentioned, 4 out of the 14 deaths by suicide happened after 20 years of follow-up, which departs from the notion that patients are most at risk during the first few years after the diagnosis¹⁸. This could be explained by the fact that most studies only follow patients for the first few years, compared to our study that spans approximately three decades. The fact that suicides in our cohort continues to occur at a slower but still worrying rate even more than 20 years after the first episode, raises the importance of suicidality monitoring throughout the lifespan and not only during the first years, as well as efficient interventions to prevent suicide and instil hope for those patients.

In terms of treatment, approximately 20% of patients had been prescribed clozapine during the course of follow-up, suggesting primary treatment resistance or intolerance to at least 2

antipsychotic medications at adequate doses.¹⁹ The rates of treatment resistant schizophrenia vary from 20 to 60% in the literature, depending on the definition of treatment resistance that is used.²⁰ Approximately half of patients were prescribed long acting injectable antipsychotics at some point during follow-up. A prescription of long acting injectable antipsychotic is most likely explained by adherence difficulties. The proportion of patient being prescribed depot antipsychotics varies greatly in the literature (10 to 50%).²¹

Our study has many strengths. Firstly, we were able to follow our cohort during a period of 27 to 31 years while maintaining a very low rate of attrition for most variables. We did not have complete information on social outcome (especially living arrangements) for the Out-CASPS patients, but had indirect information for all the nature of their participation to the universal drug insurance plan. Secondly, patients included in our study had an onset of illness that was very close to the beginning of the follow-up identification. Finally, our sample included all patients hospitalized in the catchment area of a public mental health center, with no private hospitals, which provided greater external validity, since the sample is representative of most first episode schizophrenia cases.

6.6 Limitations

The current study has certain limitations. As mentioned above, 64 out of the 142 participants were Out CAPS at the end of the study. As such, we had to rely solely on information available in linked health administrative databases to ascertain key social outcomes of these patients. Of these 64 patients, we had absolutely no information on 4 of them (2,8%), which could be explained by them leaving the province of Quebec. As previously stated, our study only included participants who required hospitalization, which could limit external validity. Indeed, 39,1% of new onset schizophrenia cases identified in Quebec in 2006 by the linked health administrative databases were diagnosed in an outpatient setting¹⁶. Cases diagnosed in an outpatient setting tend to be less severe in terms of symptomatology and functioning.

Another limitation lies in the validity of the variables measured. For example, diagnosis of schizophrenia was made by retrospective chart review, using DSM-III-R criteria. DSM-III criteria are restrictive, in that a patient must have symptoms for at least 6 months in order to have the diagnosis²². Consequently, our cohort of patients may differ from studies using different criteria for diagnosing schizophrenia, which decreases the external validity of the study. Moreover, occupational status was difficult to assess in patients who were Out CASP, since it could only be measured indirectly using the information provided by the Quebec public drug insurance plan.

It is also important to note that the management of schizophrenia has evolved in the last 30 years. The process of deinstitutionalization began in the 1960s and continued on throughout the last few decades. In the 1990s, the province of Quebec lost approximately half of its psychiatric beds²³. Subsequently, the development of community mental health teams were encouraged in order to follow patients with chronic mental health disorders in the community, and thus decreasing the likelihood of hospitalizations and/or its duration²³. Also, atypical antipsychotics, including clozapine, were not available in Quebec before 1992. Although first and second generation antipsychotics have similar efficacy, clozapine is viewed to be the only medication for treatment resistant schizophrenia^{3,24}. Patients in our cohort did not have access to this medication until 5 to 9 years post hospitalization. Therefore, we can expect that the experience and treatment of today's first episode schizophrenia patients may differ to that of our cohort. Nevertheless, our study is one of the more recent longitudinal studies on first episode schizophrenia, and it confirms the heterogeneity of its course. Since treatment practices have changed in the last three decades, longitudinal studies evaluating and describing outcome stay relevant for future research.

6.7 Conclusion

Our study makes many contributions to existing literature. Firstly, it is one of the rare studies that follows a cohort of first episode schizophrenia patients for more than 25 years. Secondly, our study sheds light on the continuing risk of suicide even 20 years post diagnosis. As such, the mental health professional should continue to remain highly vigilant when following a schizophrenia patient, even if he or she has lived with the diagnosis for decades. It is important

that the specialist sector remain involved to provide continuous treatment and rehabilitation, in collaboration with patient and families towards the best recovery at all stages of their life.

Schizophrenia is a chronic disease that is often described as severe. However, this study confirms that its course is heterogeneous, and mainly positive as many patients do go on living independently or at least in the community, and a significant proportion even without readmission. Receiving a diagnosis of schizophrenia can be exceptionally destabilizing for a patient and their family. Therefore, clinicians must instil hope and have positive and realistic expectations for the outcome of their patients. A fatalistic perception of schizophrenia should be avoided.

Longitudinal studies are crucial in better understanding the evolution of schizophrenia. In the future, new electronic patient information such as the electronic medical record DSQ in Quebec and the *Electronic Medical Record Administrative data Linked Database* (EMRALD) in Ontario coupled with existing Quebec health administrative databases used in this study could help better ascertain specific variables such as occupational, marital and residential status, providing a more comprehensive picture of the evolution of schizophrenia, while considerably limiting attrition bias found in other non-register and population based studies. We suggest a better utilization of these resources in future research.

References

1. Correll, CU., Galling, B., Pawar, A. (2018) Comparison of Early Intervention Services vs. Treatment as Usual for Early Phase Psychosis, *JAMA Psychiatry*, 75, 555-65
2. Anderson, KK., Norman, R., MacDougall, AG., Edwards, J., Palaniyappan, L., Lau, C., Kurdyak, P. (2018) Disparities in Access to Early Psychosis Intervention Services: Comparison of Service Users and Nonusers in Health Administrative Data, *Canadian Journal of Psychiatry*, 63, 395-403
3. Remington, G., Addington D., Honer, W., Ismail, Z., Raedler, T., Teehan, M. (2017) Guidelines for the Pharmacotherapy of Schizophrenia in Adults, *Canadian Journal of Psychiatry*, 62, 604-16
4. Lalonde P. et Pinard G. (2016) Psychiatrie clinique: approche biopsychosociale, Tome 1, Édition La Chenelière, p.369
5. Lieberman, JA., Perkins, D., Belger, A., Chakos, M., Jarskog, F., Boteva, K., Gilmore, J. (2001) The Early Stages of Schizophrenia : Speculations on Pathogenesis Pathophysiology and Therapeutic Approaches, *Biological Psychiatry*, 50, 884-97
6. Abdel-Baki, A., Lesage, A., Nicole, L., Cossette, M., Salvat, E., Lalonde, P. (2011) Schizophrenia : An Illness with Bad Outcome : Myth or Reality, *Canadian Journal of Psychiatry*, 56, 92-101.
7. Helgason L., (1990) Twenty Years' Follow-up of First Psychiatric Presentation for Schizophrenia : What Could Be Prevented?, *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 81, 231-5.
8. Kua, J., Wong, KE., Kua, EH., Tsoi, WF. (2003) A 20 Year Follow-up Study on Schizophrenia in Singapore, *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 108, 118-25.
9. Newman, SC., Bland, RC., Thompson, AH. (2012) Long Term Course and Outcome in Schizophrenia : A 34 Year Follow-up Study in Alberta, Canada, *Psychological Medicine*, 42, 2137-43
10. Nicole, L., Lesage, A., Lalonde, P. (1992) Lower Incidence and Increased Male:Female Ratio in Schizophrenia, *British Journal of Psychiatry*, 161, 556-57
11. Bernier, L., Plante MC., (1986) Les patients psychiatriques des services externes des centres hospitaliers Louis H. Lafontaine et Maisonneuve Rosemont : Caractéristiques

démographiques et socio-économiques de cette clientèle, Montréal : Département de Santé Communautaire Maisonneuve Rosemont.

12. Blais, C., Jean, S., Sirois, C., Rochette, L., Plante, C., Larocque, I., Doucet, M., Ruel, G., Simard, M., Gamache, P., Hamel, D., St-Laurent, D., Émond, V. (2014) Quebec Integrated Chronic Disease Surveillance System (QICDSS) : An Innovative Approach, *Chronic Diseases and Injuries in Canada*, 34, 226-35.
13. Hopper, K., Wanderling, J., (2000) Revisiting the Developed versus Developing Country Distinction in Course and Outcome in Schizophrenia : Results from ISO, the WHO Collaborative Followup Project, *Schizophrenia Bulletin*, 4, 835-46
14. Lehman, AF. (1995) Vocational rehabilitation in schizophrenia, *Schizophrenia Bulletin*, 21, 645-56.
15. Cook, JA., Blyler, CR., Burke-Miller, JK., McFarlane, WR., Leff, HS., Mueser, KT., Gold, PB., Goldberg, RW., Shafer, MS., Onken, SJ., Donegan, K., Carey, MA., Razzano, LA., Grey, DD., Pickett-Schenk, SA., Kaufmann, C. (2008) Effectiveness of Supported Employment for Individuals with Schizophrenia : Results from a Multi-Site, Randomized Trial, *Clinical Schizophrenia and Related Psychoses*, 2, 37-46
16. Vanasse, A., Courteau, J., Fleury, MJ., Grégoire, JP., Lesage, A., Moisan, J. (2012) Treatment prevalence and incidence of schizophrenia in Quebec using a population health services perspective: different algorithms, different estimates, *Society of Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 47: 533-543
17. Institut National de Santé Publique du Québec, *Surveillance des troubles mentaux au Québec: prévalence, mortalité et profil d'utilisation des services*, 2012; 11: 1-19
18. Ventriglio, A., Gentile, A., Bonfitto, I., Stella, E., Mari, M., Steardo, L., Bellomo, A., (2016) Suicide in the early stages of schizophrenia, *Frontiers in Psychiatry*, 116: 1-9
19. Lally, J., MacCabe, JH. (2015) Antipsychotic medication in schizophrenia: a review, *British Medical Bulletin*, 114: 169-179
20. Solanki, RK., Singh, P., Munshi, D. (2009) Current perspectives in the treatment of resistant schizophrenia, *Indian Journal of Psychiatry*, 51: 254-260
21. Brissos, S., Veguilla, MR., Taylor, D., Balanza-Martinez, V. (2014) The role of long acting injectable antipsychotic in schizophrenia: a critical appraisal, *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 4: 198-219

22. Van Os, J., Wright, P., Murray, R. (1997) Follow-up studies of schizophrenia: natural history and non-psychopathological predictors of outcome, *European Journal of Psychiatry*, 12, 327s-41s
23. Conseil d'évaluation des technologies de la santé du Québec. Assertive community for people with persistent and particularly severe mental illness (CETS 99-1 RE).
Montréal: AÉTMIS, 2001, xvii-78 p. (Original French version published in May 1999.)
24. Crilly, J. (2007) The History of Clozapine and Its Emergence in the US Market: A Review and Meta-analysis, *History of Psychiatry*, 18: 39-40
25. Kasckow, J., Felmet, K., Zisook, S. (2011) Managing Suicide Risk in Patients with Schizophrenia, *CNS Drugs*, 25, 129-143.

7.0 Discussion

Ce projet de maîtrise présente une revue de la littérature sur l'évolution et le pronostic de patients atteints d'un premier épisode de schizophrénie, ainsi qu'une étude originale sur l'évolution d'une cohorte de 142 patients sur une période de 27 à 31 ans. Il s'agit de la troisième étude portant sur une cohorte de 142 patients hospitalisés entre 1983 à 1987, et elle fait partie des rares études avec un suivi de plus de 25 ans (Nicole et coll. 1992; Abdel-Baki et coll. 2011).

7.1 Revue systématique de la littérature : biais et variables d'intérêts

La revue systématique de la littérature met en évidence plusieurs biais qui limitent la comparabilité des études. La description narrative de chaque article permet au lecteur de comprendre le contexte des études retenues et ainsi mieux saisir les différences entre chacune de celles-ci, ce qui est une force de notre étude.

Dans la revue systématique présentée, il est notamment question du biais de sélection. La définition de schizophrénie peut varier d'un pays à l'autre. Par exemple, les pays de l'Amérique du Nord tendent à utiliser davantage les critères du DSM, tandis que les pays européens ceux du CIM (Tyrer 2018). Les critères varient également selon l'époque. Cela est particulièrement important à considérer lorsque compare des études longitudinales entreprises à travers le monde à des moments différents.

Dans notre revue, il y a différences importantes au niveau du temps de recrutement. L'étude la plus vieille est celle d'Edmonton, dont la cohorte de patients a été formée en 1963, alors que la plus récente est celle de Kurihara et coll. (2011) en 1990. Les critères utilisés varient également (DSM-II à DSM IV et CIM-8 à CIM-9). Selon Van Os et coll. (1997), les critères du DSM-III sont plus restrictifs que ceux des tomes antérieurs. En effet, le DSM-III stipule déjà qu'il existe une certaine forme de chronicité chez l'individu (symptômes présents pendant plus de 6 mois nécessaire pour faire le diagnostic). En effet Westermeyer et coll. (1984) rapporte que : « *patients with DSM-III schizophrenia have a significantly poorer outcome than*

patients with DSM-II schizophrenia who have been re-diagnosed as non schizophrenic » p. 633. Selon la même étude, 72% des femmes répondant aux critères du DSM-II, n'avaient plus le diagnostic de schizophrénie lorsqu'on appliquait les critères du DSM-III. Ceci pourrait être dû, entre autres, au fait que les femmes présentent une symptomatologie moins sévère et qu'elles ont plus tendance à présenter un syndrome affectif superposé à la psychose (Van Os et coll. 1997). Ceci a plusieurs implications. Dans notre revue de la littérature, il n'y a que deux études nord-américaines : Newman et coll. (2012), et Abdel-Baki et coll. (2011). La première étude utilise les critères du DSM-II, alors que la deuxième ceux du DSM-III-R. La différence au niveau de la définition de schizophrénie rend la comparaison entre ces deux études difficiles, bien qu'elles soient toutes les deux canadiennes. En effet, Newman et coll. (2012) rapporte une proportion d'hommes dans leur étude d'autour de 53%, alors que dans Abdel-Baki et coll. (2011), cette proportion s'élève à plus de 70%. Sachant que les femmes présentent une forme de schizophrénie moins sévère, et qu'elles ont moins tendance à répondre aux critères contraignants du DSM-III, ces deux cohortes sont difficilement comparables au niveau des variables d'issue. En effet, on s'attendrait à une évolution plus sombre dans l'étude d'Abdel-Baki et coll. (2011). Malheureusement, puisque les deux études n'évaluent pas les issues cliniques et fonctionnelles de la même façon, la comparaison du pronostic des patients est très délicate.

Tel que mentionné dans la Section 6, les traitements pour la schizophrénie ont grandement évolué dans les dernières décennies. Par exemple, la clozapine a été réintroduite sur le marché pharmaceutique en 1992. Ce médicament est le seul qui est recommandé pour le traitement de la schizophrénie résistant, ce qui représente le tiers des cas (Gillespie et coll. 2017). Les antipsychotiques à longue action, quant à eux, permettent d'améliorer l'adhérence au traitement, ce qui diminue le taux d'hospitalisation et de suicide. Bien que le premier antipsychotique à longue action fut créé en 1966 (fluphénazine), les psychiatres étaient plutôt résistants à les prescrire, pour plusieurs raisons, dont l'impression d'imposer un traitement sur le patient (Brissos et coll. 2014). Actuellement, le taux de prescription d'antipsychotiques à longue action varie de 10 à 50 % dans la littérature. Le taux de prescription a augmenté depuis 2003, avec l'introduction d'antipsychotiques à longue action atypiques (Crocq 2015). Par ailleurs, la désinstitutionalisation de la psychiatrie, qui a débuté dans les années 60 et qui

s'est poursuivie pendant plusieurs décennies, est venue mettre une limite au nombre et à la durée des hospitalisations. Dans la Section 6, je souligne le fait qu'il y a 20 ans, le Québec a perdu la moitié de ces lits en psychiatrie, ce qui a eu certainement un impact sur la prise en charge des patients avec des troubles mentaux chroniques. La conséquence la plus évidente est davantage de suivis en communauté par des équipes spécialisées (Conseil d'évaluation de la technologie de santé du Québec, 1999).

Dans notre étude sur les 142 patients hospitalisés pour schizophrénie, l'âge moyen du premier épisode chez les hommes et les femmes était de 26,9 et 34,2 ans respectivement, et cette différence est statistiquement significative (Nicole et coll. 1992). La littérature confirme la différence entre les deux sexes au niveau de l'âge d'apparition de la maladie. Selon Hafner et coll. (2003), les études qui comportent une limite d'âge dans leurs critères d'exclusion auront nécessairement une prédominance masculine au niveau de leur cohorte. Ceci est le cas dans l'étude de Kua et coll. (2003), où il y a une limite d'âge de 40 ans. Cette limite d'âge n'est pas banale. En effet, Hafner et coll. (2003) rapporte : « *men consumed their lifetime risk until age band 30-35 years more rapidly than women did. From that age on, however, women caught up to men, finally reaching the same lifetime rate at about 13/100 000* » p.24.

La définition du pronostic de la schizophrénie et les mesures associées ne sont pas clairement définies. Selon Van Os et coll. (1997), il est difficile de choisir une mesure qui peut bien décrire le pronostic ou l'évolution car il existe des différences flagrantes chez un patient dépendamment du variable d'intérêt. Par exemple, un patient peut être isolé socialement, mais ne présente pas de décompensation psychotique requérant une hospitalisation en psychiatrie. En raison de cela, plusieurs variables d'issues sont nécessaires pour obtenir une image globale du patient. La revue systématique de littérature a comme force de mettre en évidence les principaux variables d'intérêt. Par contre, il n'y a aucune étude qui commente sur l'intégralité de ces variables. Qui plus est, il n'y a que 4 études qui rapportent les données sur le statut occupationnel en fin de suivi, et seulement que 3 études pour le statut marital (Tableau I). Pourtant, ces deux variables sont très importants pour mieux saisir le fonctionnement social des individus avec schizophrénie. Dans notre étude originale (Section 6), nous avons jugé

important d'inclure ces variables, car non seulement ils décrivent le fonctionnement de l'individu, mais ils sont également des mesures indirectes de l'isolement social.

Notre étude dresse le portrait de plusieurs cohortes à travers le monde. L'étude ISoS (Hopper et coll. 2000) démontre que les patients vivant dans les pays en développement ont une meilleure évolution que ceux des pays développés. Bien que la stigmatisation associée à la schizophrénie est universelle, il y a des différences marquantes entre les pays développés et en développement. Ceci peut être dû à des nombreuses raisons. Selon Rosen (2006), les patients avec schizophrénie dans les pays en développement rapportent une meilleure inclusion et intégration dans les communautés. Par exemple, le traitement de la psychose, par le biais de rituels traditionnels, garde le patient en contact avec ses pairs. Notre revue inclut seulement 3 études entreprises dans des pays en développement : Kurihara et coll. (2011) en Indonésie, Rangaswamy (2012) en Inde et Kua et coll. (2003) en Singapour. Dans les études indonésienne et indienne, il n'y a pas de patients qui habitent seul au début de l'étude, ce qui témoigne du support social important des familles dans ces pays. En effet, dans les pays en développement les réseaux familiaux sont plus élargis que ceux dans les pays développés. Il est donc plus facile pour la famille et les proches de s'occuper du patient en partageant le fardeau des soins (Hopper et coll. 2000) (Rosen 2006)

Dans l'étude de Kurihara et coll. (2011) les taux de suicide (1,7%) et d'utilisation d'antipsychotique (14,0%) sont très faibles. Ceci pourrait à première vue illustrer le meilleur pronostic chez les patients vivant dans les pays en développement. Par contre, il y a d'autres aspects à prendre en compte. D'une part, l'accessibilité aux soins est un enjeu important. À titre d'exemple, le Canada compte 12 psychiatres et 44 infirmières en psychiatrie par 100 000 habitants. Ces données diffèrent grandement avec l'Indonésie, l'un des pays les plus peuplés au monde, qui n'a que 0,2 psychiatres et 0,9 infirmières en psychiatrie par 100 000 habitants (WHO Mental Health Atlas, 2011). D'autre part, il existe une sous estimation importante des suicides dans les pays en développement. En Asie du Sud-Est, les seuls pays qui déclarent leur taux de suicide à l'OMS sont l'Inde, le Sri Lanka et la Thaïlande. Selon Milner et coll. (2010) : « *information from other (non reporting) countries and areas is often difficult to obtain, and (...) suicide is more often under-reported than other causes of death due to*

stigma, cultural issues and legal prohibitions » p.795. Notre revue de la littérature souligne l'importance de bien prendre en compte le cadre d'échantillonnage lors de la comparaison des études, car des différences socioculturelles peuvent influencer l'interprétation des données présentées.

Selon la revue systématique présentée, la majorité des patients sont hospitalisés à plus d'une reprise et nécessitent un suivi par un professionnel en santé mentale et/ou la prise de médication antipsychotique. Ce constat met en lumière le caractère persistant et chronique du trouble. Malgré le fait qu'une certaine proportion de patients évolue de façon favorable (e.g. vit de façon autonome), la schizophrénie demeure un fardeau important pour la société, au niveau économique et humain. En effet, un patient sur douze hospitalisé au Canada souffre de ce diagnostic (Canada's Public Policy Forum, 2014).

7.2 Évolution de 142 patients avec premier épisode de schizophrénie

7.2.1 Collecte des données

Tel que mentionné, la collecte des données représente un défi important dans le suivi longitudinal des patients. En effet, l'attrition est difficile à contrôler, surtout si on n'a pas accès à un registre populationnel ou de cas. Au Québec, nous sommes chanceux d'avoir accès aux bases de données administratives, qui peuvent agir comme registre populationnel.

En 2015, j'ai fait la connaissance de Mme Mila Mansour, étudiante en médecine, qui complétait alors un stage COPSE. Ensemble, nous avons bénéficié de l'aide du Dre Amal Abdel-Baki, afin de concevoir un bordereau pour la collecte rétrospective des données disponibles dans les dossiers médicaux. Par la suite, j'ai fait une demande auprès du DSP pour pouvoir obtenir l'autorisation de consulter les dossiers. J'ai supervisé Mme Mansour dans la collecte des données, ainsi que dans la rédaction de son rapport de fin de stage. Il s'agissait

pour moi de ma première expérience de supervision en recherche, que j'ai beaucoup appréciée.

Également en 2015, j'étais en étroite discussion avec les représentants de la CAI, de la RAMQ et de l'ISQ afin de préparer ma demande d'accès aux données disponibles dans les bases de données administratives. Cette demande officielle a été soumise en septembre 2015. Les informations contenues dans les bases de données administratives sont personnelles. Par conséquent, il fallait que je fournisse une justification poussée pour chacun des variables demandés. Par exemple, je désirais avoir deux sources d'information pour les décès. L'ISQ fournissait l'année et la cause de chaque décès, jusqu'en 2012. La RAMQ spécifiait seulement si le patient est décédé (sans nommer la cause), mais couvrait une période plus longue (jusqu'en fin 2014). Les données provenant de la RAMQ m'ont permis d'identifier 3 décès supplémentaires. Il fallait également que je justifie la raison pour laquelle nous n'avions pas contacté les individus inclus dans la cohorte personnellement. En effet, ceci aura été très difficile, car les personnes dont on avait le plus besoin de renseignements n'étaient plus suivies à l'IUSMM. La demande a été autorisée par la CAI en novembre 2015, et nous avons reçu les données au cours de l'année 2016.

7.2.2. Variables étudiées

Une des forces de notre étude est la capacité de suivre une cohorte de patients pendant une très longue période de temps, même ceux qui ne sont plus suivis à l'IUSMM. Ceci a été possible grâce aux bases de données administratives gouvernementales. L'attrition varie dépendamment de l'issue étudiée. Nous n'avons aucune information sur seulement 2,8% des patients. Un déménagement en dehors de la province de Québec pourrait expliquer cette attrition.

Malgré le fait que notre étude ne comporte pas de limite d'âge, il y a plus d'hommes inclus que de femmes. L'âge de la première hospitalisation est également très jeune (âge médian de 24,4 ans). Il n'y a que 14 patients âgés de plus de 40 ans, et dans cette sous-population, les

femmes représentent la majorité (n = 9). La prédominance masculine s'expliquerait par le fait que les patients inclus doivent répondre aux critères contraignants du DSM-III-R et nécessiter une hospitalisation. Par conséquent, ces patients présenteraient une forme sévère de la maladie, ce qui est davantage le cas chez les hommes.

Le statut marital permet de mieux saisir le réseau social de l'individu. Dans notre étude, nous avons seulement des données disponibles pour 41 sujets (sur les 44 In CASP) à T4. La majorité de ces patients (91,1%) sont célibataires en fin de suivi. Par ailleurs, plus de la moitié des patients In CASP vivent en milieu institutionnel (e.g. pavillon) ou en appartement supervisé à T4. À première vue, ces données dessinent un portrait pessimiste du devenir des patients avec schizophrénie. Par contre, il s'agit d'un sous-groupe de patient avec un suivi actif en psychiatrie. Selon le Tableau II (Section 6), 35 patients sont vivants et n'ont pas de suivi en santé mentale, ce qui représente environ le quart de la cohorte initial. Il serait intéressant dans le futur de pouvoir commenter sur ces variables pour tous les patients. Actuellement, ces données ne sont pas disponibles dans les bases de données administratives. Cependant, avec les dossiers électroniques tel le DSQ, il serait peut-être possible dans le futur d'obtenir ces informations.

En ce concerne le statut occupationnel, nous avons accès à une mesure indirecte, soit le profil d'utilisation de l'assurance médicament du Québec. Avec ces données, nous savons que 25,9% des patients vivants qui sont en âge de travailler ne reçoivent pas l'assistance sociale. Les possibilités les plus plausibles chez ce sous groupe sont :

- (i) Le patient travaille et bénéficie de l'assurance privée fournie par son employeur.
- (ii) Le patient travaille mais ne bénéficie pas de l'assurance privée. Il doit donc acheter une assurance (publique ou privée)
- (iii) Le patient ne travaille pas mais bénéficie de l'assurance de son époux(se) par le biais d'un régime familial.

Par conséquent, on ne peut pas conclure que 25,9% des patients travaillent, surtout si on ne connaît pas le statut marital de ceux-ci. Si on évalue spécifiquement les patients In CASP pour lesquels nous avons une mesure directe du statut occupationnel (via le dossier médical), on constate que 14,0% des patients occupent un emploi rémunéré. Par conséquent, il est possible de conclure que le taux d'emploi se situe entre 14,0% à 25,9%.

Selon les bases de données du SISMACQ, l'espérance de vie moyenne des patients avec schizophrénie est de 66 pour les hommes et 74 ans pour les femmes (INSPQ, 2012). Celle-ci est considérablement écourtée comparée à la population générale. Notre étude démontre une tendance similaire. En effet, 24,6% de notre cohorte est décédée pendant l'étude, avec un âge médian de 45,5 ans. Les principales causes de décès médicales sont les maladies cardiovasculaires et le cancer, ce qui est également décrit dans la littérature.

Le suicide est responsable de la moitié des décès prématurés dans notre cohorte, et touche particulièrement les hommes. Tel que mentionné, 4 décès par suicide (sur 14) ont eu lieu après 20 ans de suivi. Les patients décédés par suicide étaient tous célibataires en début de suivi. Tous les décès avant l'âge de 30 ans ($n = 6$) étaient dus au suicide, alors que tous ceux en haut de 60 ans ($n = 7$) étaient dus à des causes médicales. Bien que le jeune âge soit associé à un risque plus élevé du suicide (Hor et coll. 2010), le clinicien doit demeurer vigilant car le risque demeure présent même à un âge avancé. Le taux de suicide en schizophrénie varie dans la littérature de 5 à 10% (Hor et coll. 2010). Le taux de suicide dans notre étude suit une tendance similaire, soit de 9,6%.

En ce qui concerne les traitements pharmacologiques reçus, 20% des patients dans notre cohorte ont reçu une prescription de clozapine, suggérant une résistance ou une intolérance à au moins deux antipsychotiques à des doses thérapeutiques. Le taux de résistance varie dans la littérature, de 20 à 60%, selon la définition de résistance qui est employée (Solanki et coll. 2009). Le taux de prescription de la clozapine est en quelque sorte une sous estimation du taux de résistance. En effet, il existe une certaine réticence auprès des cliniciens à prescrire la clozapine en raison d'effets adverses rares mais sérieuses (e.g. agranulocytose, myocardite et obstruction intestinale). Toutefois, la clozapine demeure le traitement de choix pour le

traitement de la schizophrénie résistante (Crilly 2007) Selon une revue de la littérature récente, l'usage de la clozapine pour le traitement de la schizophrénie a augmenté dans la dernière décennie. Dans la plupart des pays, la prise de la clozapine était la plus élevée chez les patients âgés de 40 à 59 ans (Bachmann et coll. 2017). Par conséquent, les suivis à long terme sont nécessaires pour mettre en évidence les patients qui développent une forme résistante de la maladie, d'où la pertinence de notre étude (Section 6).

Environ 50% de la cohorte a reçu une prescription d'antipsychotique à longue action. La principale raison de prescrire un antipsychotique sous cette forme est la non adhérence à la médication. Celle-ci met le patient à risque de rechute, de symptômes psychotiques persistants et de tentatives suicidaires. La non adhérence est souvent secondaire à une pauvre autocritique par rapport à la maladie, des fausses croyances par rapport à la médication et l'abus de substance (Brissos et coll. 2014). Ceci met en lumière la difficulté à traiter les patients avec schizophrénie, car l'anosognosie est un symptôme cardinal de la schizophrénie, et les substances peuvent aggraver les symptômes psychotiques pré-existants (Brissos et coll. 2014)

8.0 Conclusion

La schizophrénie est une maladie chronique et un trouble psychiatrique grave et persistant. Grâce à une revue systématique de la littérature, l'auteure de ce mémoire décrit l'évolution de la schizophrénie, et ce, dans plusieurs communautés à travers le monde. Cette revue de la littérature met en évidence les différents biais qui limitent la comparabilité entre les études ainsi que les défis inhérents à l'élaboration et la réalisation des études à long terme. Par ailleurs, elle démontre le caractère hétérogène de l'évolution de la maladie. Dans le futur, une meilleure standardisation des modalités d'évaluation permettra de faciliter la comparabilité des études.

L'étude originale présentée (Section 6) est une contribution significative à la littérature. D'une part, elle figure parmi les rares études avec un suivi de plus de 25 ans. D'autre part, elle souligne le caractère persistant du risque de suicide chez les patients avec schizophrénie.

Ce mémoire permet d'allumer l'espoir chez les patients nouvellement diagnostiqués avec la schizophrénie, puisqu'il souligne le fait qu'une proportion non négligeable de patients sont en couple et/ou occupent un emploi à la fin du suivi. Par surcroît, ce mémoire fait ressortir le fait que plusieurs patients ne requièrent pas une réhospitalisation. Ainsi, l'évolution n'est pas aussi pessimiste que le suggérait Emil Kraepelin. L'optimisme thérapeutique devrait être préconisé, non seulement pendant les premières années de la maladie, mais également pendant tout le suivi, afin d'aider le patient à atteindre son potentiel.

Puisque la schizophrénie est un diagnostic qui est lié à un risque de suicide et à une diminution du niveau de fonctionnement, il est important que le patient et sa famille soient suivis par une équipe spécialisée en santé mentale. Ce suivi permettra de fournir des soins adaptés en psychiatrie de réadaptation, comme le suggèrent les tous derniers guides de pratique de la schizophrénie (Remington et coll. 2017).

Bibliographie

1. Abdel-Baki et al. *Schizophrenia: an illness with bad outcome: myth or reality?*, Canadian Journal of Psychiatry, 2011; 56 : 92-101
2. Anderson et al. *Disparities in Access to Early Psychosis Intervention Services: Comparison of Service Users and Nonusers in Health Administrative Data*, Canadian Journal of Psychiatry, 2018; 63: 395-403
3. Agence de la santé publique du Canada. *Rapport sur les maladies mentales au Canada*, 1999: 50-58,
4. Bachmann et al. *International trends in clozapine use: a study in 17 countries*, Acta Psychiatrica Scandinavica, 2017; 136: 37-51
5. Barbes-Morin et al. *La réadaptation psychiatrique du schizophrène*, Annales Médico Psychologiques, 2006; 164: 529-536
6. Bernier et al. Les patients psychiatriques des services externes des centres hospitaliers Louis H. Lafontaine et Maisonneuve Rosemont : Caractéristiques démographiques et socio-économiques de cette clientèle, Montréal : Département de Santé Communautaire Maisonneuve Rosemont (1986).
7. Blais et al. *Quebec integrated chronic disease surveillance system: an innovative approach*, Chronic Diseases and Injuries in Canada, 2014; 34: 226-235
8. Bowie et al. *Cognitive deficits and functional outcome in schizophrenia*, Neuropsychiatric Disease and Treatment, 2006; 2: 531-536
9. Brissos et al. *The role of long acting injectable antipsychotic in schizophrenia: a critical appraisal*, Therapeutic Advances in Psychopharmacology, 2014; 4: 198-219
10. Canada's Public Policy Forum, *Schizophrenia in Canada: The social and economic case for a collaborative model of care*, 2014: 28 pages.
11. Ciompi L. *Three Lectures on Schizophrenia: The Natural History of Schizophrenia in the Long Term*, British Journal of Psychiatry, 1980; 138, 413-20
12. Conseil d'évaluation des technologies de la santé du Québec. Assertive community for people with persistent and particularly severe mental illness (CETS 99-1 RE). Montréal: AÉTMIS, 2001, xvii-78 p. (Original French version published in May 1999.)

13. Correll et al. *Comparison of Early Intervention Services vs. Treatment as Usual for Early Phase Psychosis*, JAMA Psychiatry, 2018; 75, 555-65
14. Crilly,J., *The History of Clozapine and Its Emergence in the US Market: A Review and Meta-analysis*, History of Psychiatry, 2007; 18: 39-40
15. Crocq, MA. *A history of antipsychotic long acting injections in the treatment of schizophrenia*, Encephale, 2015; 41: 84-92
16. Diallo et al. *Prevalence and correlates of Autism Spectrum Disorder in Quebec*, Canadian Journal of Psychiatry, 2017; epub ahead of print.
17. Folsom et al. *Schizophrenia in late life: emerging issues*, Dialogues in Clinical Neurosciences, 2006; 8: 45-52
18. Gillespie et al. *Is treatment resistant schizophrenia categorically different from treatment responsive schizophrenia? A systematic review*, BMC Psychiatry, 17;1 : 1-14
19. Gliklich et al. *Registries for evaluating patient outcomes: a user's guide*, 2014; 13: epub
20. Goeree et al. *The economic burden of schizophrenia in Canada in 2004*, Current Medical Research and Opinion, 2005; 12: 2017-2028
21. Green MF. *What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia?*, American Journal of Psychiatry, 1996; 153: 321-330
22. Hafner H. *Epidemiology of schizophrenia: A thriving discipline at the turn of the century*, European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience, 1997; 250: 271-273
23. Hafner H. *Gender differences in schizophrenia*, Psychoneuropharmacology, 2003; 28: 17-54
24. Hafner et al. *ABC Schizophrenia Study: An overview of results since 1996*, Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology, 2013; 48: 1021-1031
25. Harding et al. *Empirical correction of seven myths about schizophrenia with implications for treatment*, Acta Psychiatrica Scandinavica Supplement, 1994; 384: 140-6
26. Harrison et al. *Recovery from psychotic illness: a 15 year and 25 year international follow-up study*, British Journal of Psychiatry, 2001; 178. 506-517

27. Helgason L., *Twenty years' follow-up of first psychiatric presentation of schizophrenia: what could have been prevented?*, Acta Psychiatrica Scandinavica, 1990; 81: 231-235
28. Higashi et al. *Medication adherence in schizophrenia: factors influencing adherence and consequences of nonadherence: a systematic literature review*, Therapeutic Advances in Psychopharmacology, 2013; 3: 200-218
29. Hopper et al. *Revisiting the developed versus developing country distinction in course and outcome of schizophrenia: results from the ISOs, the WHO collaborative follow-up project*, Schizophrenia Bulletin, 2000; 26: 835-846
30. Hor et al. *Suicide and schizophrenia: a systematic review of rates and risk factors*, Journal of Psychopharmacology, 2010; 81-90
31. Institut National de Santé Publique du Québec, *Surveillance des troubles mentaux au Québec: prévalence, mortalité et profil d'utilisation des services*, , 2012; 6: 1-15
32. Isjanovski et al. *Validation of the Schizophrenia Quality of Life Scale Revision 4 among patients with schizophrenia*, Macedonian Journal of Medical Sciences, 2016; 4, 65-9.
33. K. et al. *Evaluation of Electronic Medical Record Administrative Linked Database (EMRALD)*, The American Journal of Managed Care, 2014; 20: e15-e21
34. Kasckow, J et al. *Managing Suicide Risk in Patients with Schizophrenia*, CNS Drugs, 2011; 25, 129-143.
35. Karrholm J. *The Swedish Hip Arthroplasty Registry*, Acta Orthopædica, 2010; 81: 3-4
36. Kobayashi et al. *Psychopathology and outcome of first admission schizophrenia patients : hypochondriac-cenestopathic symptoms as predictors of unfavorable outcome*, Psychiatry and Clinical Neurosciences, 2004; 58: 567-572
37. Krabbendam et al. *Schizophrenia and urbanicity: a major environmental influences – conditional on genetic risk*, Schizophrenia Bulletin, 2005; 21: 795-799
38. Kua et al. *A 20 year follow-up study on schizophrenia in Singapore*, Acta Psychiatrica Scandinavica, 2003; 108: 118-125.
39. Kurihara et al. *Seventeen year clinical outcome of schizophrenia in Bali*, Journal of European Psychiatry, 2011; 26: 333-338

40. Kurihara et al. *Suicide rate in Bali*; Psychiatry and Clinical Neurosciences, 2009; 63: 701
41. Lally et al. *Antipsychotic medication in schizophrenia: a review*, British Medical Bulletin, 2015; 114: 169-179
42. Lalonde et al. *Psychiatrie clinique: approche biopsychosociale, Tome 1*, Édition La Chenelière, 2016; p.369
43. Lambert et al. *Medical comorbidity in schizophrenia*, Medical Journal of Australia, 2003; 178: S67-70
44. Lee et al. *The 15 year outcome of Chinese patients with schizophrenia in Hong Kong*, Canadian Journal of Psychiatry, 1998; 43: 706-713
45. Lieberman et al. *The early stages of schizophrenia: speculations on pathogenesis, pathophysiology, and therapeutic approaches*, Biological Psychiatry, 2001; 50: 884-897
46. Mason et al. *Characteristics of outcome in schizophrenia at 13 years*, British Journal of Psychiatry, 1995; 167: 596-603
47. Mason et al. *The course of schizophrenia over 13 years: A report from the International Study on Schizophrenia (ISoS) coordinated by the World Health Organization*, British Journal of Psychiatry, 1996; 169: 580-586
48. Marwaha et al. *Schizophrenia and employment : a review*, Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology, 2004; 39 (5): 337-349
49. McEvoy et al. *Prevalence of metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III*, Schizophrenia Research, 2005; 8: 19-32
50. McGrath et al. *Schizophrenia: a concise overview on incidence, prevalence, and mortality*, Epidemiologic Reviews, 2008; 30: 67-76
51. Milner et al. *Suicide research and prevention in developing countries in Asia and the Pacific*, World Health Organization Bulletin, 2010; 88: 795-6
52. Newman et al. *Long term course and outcome in schizophrenia: A 34 year follow-up study in Alberta, Canada*, Psychological Medicine, 2012; 42: 2137-2143

53. Nicole et al. *Lower incidence and increased male:female ratio in schizophrenia*, British Journal of Psychiatry, 1992; 161:556-557
54. Nordentoft et al. *Excess mortality, causes of death and life expectancy in 270 700 patients with recent onset of mental disorder in Denmark, Finland and Sweden*, PLOS One, 2013; 8: e55176
55. Nordstroem et al. *Burden of illness of people with persistent symptoms of schizophrenia: a multinational cross sectional study*, International Journal of Social Psychiatry, 2017; 63: 139-150
56. Rangaswamy T. *Twenty five years of schizophrenia: The Madras longitudinal study*, Indian Journal of Schizophrenia, 2012; 54: 134-137
57. Remington et al. *Guidelines for the Pharmacotherapy of Schizophrenia in Adults*, Canadian Journal of Psychiatry, 2017; 62, 604-16
58. Rosen, A. *Destigmatizing day to day practices: what developed countries can learn from developing countries*, World Psychiatry, 2006; 5: 21-24
59. Sartorius et al. *Long term follow-up of schizophrenia in 16 countries: A description of the International study on schizophrenia conducted by the World Health Organization*, Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology 1996; 31: 249-258
60. Schopf J. *Comprendre la littérature grise*, I2D :Information, données et documents, 2015; 52, 30-2
61. Solanki et al. *Current perspectives in the treatment of resistant schizophrenia*, Indian Journal of Psychiatry, 2009; 51: 254-260
62. Tiihonen et al. *A nationwide cohort study of oral and depot antipsychotics after first hospitalization for schizophrenia*, American Journal of Psychiatry, 2011; 168 : 603-9
63. Tyrer P., *A comparison of DSM and ICD classifications of mental disorders*, Advances in Psychiatric Treatment, 2014; 20: 280-5
64. Valencia et al. *Predicting functional remission in patients with schizophrenia: a cross sectional study of symptomatic remission, psychosocial remission, functioning and clinical outcome*, Neuropsychiatric Disease and Treatment, 2015; 11: 2339-2348
65. Van Os et al. *Schizophrenia*, The Lancet, 2009; 274: 635-645

66. Van Os et al. *Follow-up studies of schizophrenia: natural history and non-psychopathological predictors of outcome*, European Journal of Psychiatry, 2007; 12, 327s-41s
67. Vanasse et al. *Treatment prevalence and incidence of schizophrenia in Quebec using a population health services perspective: different algorithms, different estimates*, Society of Psychiatry and Psychiatric Epidemiology, 2012; 47: 533-543
68. Ventriglio et al. *Suicide in the early stages of schizophrenia*, Frontiers in Psychiatry, 2016; 116: 1-9
69. Volkow ND. *Substance Abuse Disorders in Schizophrenia – Clinical Implications of Comorbidity*, Schizophrenia Bulletin, 2009; 35: 469-472
70. Westermeyer et al. *Prognosis and outcome using broad (DSM-II) and narrow (DSM-III) concepts of schizophrenia*, Schizophrenia Bulletin, 1984; 10: 624-37
71. Wiersma et al. *Natural course of schizophrenic disorders: A 15 year follow-up of a Dutch incidence cohort*, Schizophrenia Bulletin, 1998; 24: 75-85
72. World Health Organization. *Mental Health Atlas*, WHO Press, 2011
73. Yeomans et al. *Resolution and remission in schizophrenia : getting well and staying well*, Advances in Psychiatric Treatment, 2010; 16 : 86-95

